

# Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Malaria

Version Februar 2021

## Verantwortliche Institution

Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG)

<b>1. ZIELE UND KONTEXT</b>	<b>2</b>
<b>2. EPIDEMIOLOGIE UND KLINIK</b>	<b>2</b>
2.1. Geographische Verbreitung der Malaria	2
2.2. Erreger und Klinik	2
2.3. Wann ist an eine Malaria zu denken?	3
2.4. Definition einer komplizierten Malaria	4
<b>3. DIAGNOSTIK</b>	<b>5</b>
3.1. Allgemeines	5
3.2. Dicker Tropfen und Ausstrich	6
3.3. Antigen-Schnelltest (rapid diagnostic test = RDT)	6
3.4. PCR und Serologie	7
3.5. Zusätzlich indizierte Diagnostik	7
<b>4. THERAPIE</b>	<b>8</b>
<b>4.1. Allgemeine Therapieüberlegungen</b>	<b>8</b>
4.1.1. Stationär vs. ambulant	8
4.1.2. Intensiv- oder Normalstation	9
4.1.3. Orale vs. intravenöse Therapie	9
<b>4.2. Antiparasitäre Therapie der Malaria</b>	<b>9</b>
4.2.1. Unkomplizierte Malaria tropica	9
4.2.2. Komplizierte Malaria tropica	11
4.2.3. Antiparasitäre Therapie der Malaria tertiana	12
4.2.4. Antiparasitäre Therapie der Malaria quartana	13
4.2.5. Antiparasitäre Therapie der Knowlesi-Malaria	13
<b>4.3. Besondere Patientengruppen</b>	<b>14</b>
4.3.1. Kinder	14
4.3.2. Schwangere	16
4.3.3. Patienten mit schwerer Nierenerkrankung und Dialysepatienten	18
4.3.4. Patienten mit kardialen Erkrankungen	18
<b>4.4. Prophylaxe und Therapie von Komplikationen</b>	<b>19</b>
4.4.1. Monitoring des Therapieverlaufs	19
4.4.2. Supportive Therapie und Management von Komplikationen	19
<b>5. VERLAUFSKONTROLLE NACH ENTLASSUNG</b>	<b>21</b>
5.1. Post-Artemisinin-Hämolyse:	21
<b>6. VERFAHREN DER KONSENSBILDUNG</b>	<b>22</b>
<b>7. LITERATUR</b>	<b>30</b>

# 1. Ziele und Kontext

Es ist das Anliegen der Deutschen Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. (DTG) (externer Link: [www.dtg.org](http://www.dtg.org)), mit dieser Leitlinie Ärzten, die mit einer Malariaerkrankung konfrontiert werden, eine konkrete Hilfestellung bei therapeutischen Entscheidungen zu geben. Bei Problemen sollte grundsätzlich nicht gezögert werden, Kontakt mit einer tropenmedizinischen Einrichtung (externer Link: <https://dtg.org/index.php/liste-tropenmedizinischer-institutionen/liste-tropenmedizinischer-institutionen-2.html>) aufzunehmen oder Patienten umgehend dorthin zu überweisen.

Die im Folgenden gewählte männliche Form bezieht sich zugleich auf Personen mit weiblichem, männlichem und diversem Geschlecht. Auf eine Mehrfachbezeichnung wird zugunsten der besseren Lesbarkeit verzichtet.

## 2. Epidemiologie und Klinik

### 2.1. Geographische Verbreitung der Malaria

Die Malaria ist eine der wichtigsten importierten Erkrankungen und weiterhin die bedeutendste Infektionserkrankung bei Reiserückkehrern. Die Verbreitung der Malaria ist vorwiegend auf tropische und einige subtropische Gebiete beschränkt. Nur selten treten autochthone Fälle in gemäßigten Zonen auf. Eine orientierende Angabe über die aktuellen Endemiegebiete der Malaria findet sich auf den Karten zu den Prophylaxeempfehlungen der DTG (externer Link: [www.dtg.org](http://www.dtg.org)).

Bei etwa 85% der importierten Malariafälle in Deutschland handelt es sich um eine Malaria tropica (*P. falciparum*). Die Letalität der importierten Malaria tropica liegt bei circa 0,5-1%. Es erkranken Touristen und beruflich im Ausland tätige Personen, sehr häufig aber auch Migranten nach einem Heimaturlaub (*“visiting friends and relatives“ (VFR)*). Im Jahr 2019 war bei 683/993 Malariapatienten das Land, in dem die Infektion erworben wurde, bekannt. Über 97% der Infektionen kamen aus afrikanischen Staaten, wobei mehr als 50% allein in Nigeria, Kamerun, Ghana und Togo erworben wurden. In Asien wurden lediglich 16 Infektionen erworben und nur in 6 Fällen wurde ein Infektionsort außerhalb Afrikas und Asiens angegeben. Die anamnestiche Angabe der Einnahme einer Malaria-Prophylaxe schließt eine Malaria nicht aus. Im Jahr 2018 wurde in 18% der Malariafälle, für die Angaben zur Einnahme einer Chemoprophylaxe vorliegen, die Einnahme einer solchen Prophylaxe durch die Patienten angegeben.

### 2.2. Erreger und Klinik

Es gibt fünf relevante humanpathogene Plasmodienarten, die unterschiedliche Erkrankungsbilder verursachen (Tabelle 1).

Aus klinischer Sicht ist die Malaria tropica von besonderer Relevanz, da bei dieser in Deutschland häufigsten Form der Malaria rasch lebensbedrohliche Verläufe auftreten können. Es wird aber auch bei Infektionen mit allen weiteren Erregern von schweren und mitunter letalen Verläufen berichtet.

Die Malaria tertiana (durch *P. vivax* und *P. ovale*) verläuft in der Mehrzahl ohne lebensbedrohliche Komplikationen, jedoch häufig mit stark ausgeprägter Symptomatik. Bei der Malaria tertiana können ausgehend von in der Leber verbleibenden Parasitenstadien – den Hypnozoiten – nach mehreren Wochen bis noch nach Jahren Rezidive auftreten.

Die Malaria quartana (durch *P. malariae*) ist selten und verläuft bis auf Ausnahmen (z. B. Nephropathie) im Allgemeinen komplikationslos. Aufgrund des sehr langsamen Vermehrungszyklus (>72 Stunden) ist bei dieser Form eine sehr lange Inkubationszeit möglich. Zudem kann es bei zu kurzer Therapiedauer zu persistierenden Infektionen oder späten Rückfällen kommen.

In Südostasien kann *P. knowlesi*, eine Plasmodien-Art, die natürlicherweise bei Makaken vorkommt, auf den Menschen übertragen werden und zu fulminanten Verläufen führen, die dem klinischen Bild

einer Malaria tropica ähnlich sind. Sehr selten führen weitere zoonotische Plasmodienspezies (*P. simium*, *P. cynomolgi*) zu Malaria-Erkrankungen beim Menschen.

Die Klinik der Malaria zeichnet sich bei allen Formen in der Regel durch Fieber aus. Hinzu kommen häufig unspezifische Symptome wie Myalgie, Cephalgie und Arthralgie. Des Weiteren sind Begleitsymptome wie abdomineller Schmerz, Diarrhö und Husten möglich. Kinder haben häufiger als Erwachsene gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Erbrechen und Durchfall.

Typischerweise kommt es bei Patienten mit einer Malaria zu einer Thrombozytopenie bei oftmals fehlender Leukozytose. Hinzu kommt häufig eine Hämolyse, im späteren Verlauf auch eine Anämie. Die Entzündungsparameter CRP und PCT können deutlich erhöht sein.

Keine dieser Laborveränderungen ist bei der Malaria obligat, so dass auch bei Fehlen dieser Veränderungen eine Erkrankung nicht ausgeschlossen werden kann und bei entsprechender Anamnese eine spezifische Diagnostik durchgeführt werden sollte.

Bei komplizierten Verläufen der Malaria tropica oder Knowlesi-Malaria kann es zu Bewusstseinsstörungen, epileptischen Anfällen, schwerer Anämie, respiratorischer Insuffizienz und Nierenversagen kommen (siehe Abschnitt 2.4).

<b>Tabelle 1: Relevante humanpathogene Malariaerreger</b>				
<b>Klinik</b>	<b>Erreger</b>	<b>Inkubationszeit</b>	<b>Parasitämie</b>	<b>Besonderheiten</b>
Malaria tropica	<i>Plasmodium falciparum</i>	6-30 Tage, gelegentlich länger	Unbegrenzt	Häufig schwere Verläufe, unbehandelt hohe Letalität
Malaria tertiana	<i>Plasmodium vivax</i> , <i>Plasmodium ovale</i>	12 Tage bis > 1 Jahr	Maximal 2-3 %	Rezidivprophylaxe* in der Regel notwendig, schwere Verläufe selten
Malaria quartana	<i>Plasmodium malariae</i>	12-30 Tage; in Einzelfällen lange Inkubationszeit möglich	Maximal 1-2%	Langsamer Vermehrungszyklus über 72 Stunden, persistierende Infektion, mitunter Jahre später Rückfälle möglich
Knowlesi-Malaria	<i>Plasmodium knowlesi</i>	> 1 Woche	Bis >10% möglich	Rasche Progression, Vorkommen nur in Südostasien, schwere Verläufe möglich
*Rezidiv: Reaktivierung einer Malaria tertiana durch Parasitenstadien, die in der Leber über Wochen und Monate inapparent überdauern können (Hypnozoiten). Diese müssen durch spezifische Medikamente behandelt werden (s.u.).				

### **2.3. Wann ist an eine Malaria zu denken?**

Der Arzt ist dazu angehalten, frühzeitig die Malaria als mögliche Differentialdiagnose zu bedenken (siehe Tabelle 2) und eine sofortige parasitologische Diagnostik in die Wege zu leiten (siehe Abschnitt 3. Diagnostik), da die Prognose der Malaria wesentlich von der frühzeitigen adäquaten Therapie abhängt. Zu betonen ist in diesem Zusammenhang, dass auch bei anderen Symptomen als Fieber (abdominelle Beschwerden, Cephalgie etc.) eine sofortige Malariadiagnostik zu initiieren ist, wenn aus epidemiologischen Gründen eine Malariainfektion möglich erscheint.

<b>Tabelle 2: Wann sollte ich an eine Malaria denken?</b>	
Prinzipiell ist bei einer Vielzahl neu auftretender Symptome (Fieber, Kopfschmerz, Diarrhö, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen u.a.) nach Aufenthalt in einem Malaria-Risikogebiet eine Malaria so rasch wie möglich auszuschließen.	
<b>Differenzialdiagnostische Einordnung</b>	<b>Anamnese und Klinik</b>
<b>Führende Differentialdiagnose</b>	Fieber nach Aufenthalt in einem Malariagebiet, insbesondere in den ersten 4 Monaten nach Rückkehr.
	Schweres Krankheitsbild nach Aufenthalt in einem Malariagebiet, auch ohne Fieber, insbesondere wenn passende Laborveränderungen (Hämolyse, Thrombozytopenie, Nierenversagen) vorliegen.
<b>Gelegentliche Differentialdiagnose</b>	Gliederschmerzen, Kopfschmerzen und Abgeschlagenheit bei Menschen mit oftmaliger Malariaexposition (in Hochtransmissionsgebieten aufgewachsen mit Semiimmunität) auch ohne Fieber, auch bei länger zurückliegendem Aufenthalt im Malariagebiet.
<b>In Einzelfällen ursächlich</b>	Septisches Krankheitsbild mit Hämolyse und Thrombozytopenie nach Bluttransfusion, Organtransplantation, intravenösem Drogengebrauch, auch ohne Aufenthalt in Malariagebieten.
	Fieber unbekannter Ursache (engl. fever of unknown origin), insbesondere bei rezidivierendem Fieber oder bei passenden Laborveränderungen.
	Splenomegalie unklarer Ursache, insbesondere wenn zusätzlich Fieberepisoden bestehen oder bestanden.

## 2.4 Definition einer komplizierten Malaria

Eine Malaria ist als bedrohlich oder sogar lebensbedrohlich anzusehen, wenn klinische oder laborchemische Hinweise auf Versagen eines lebenswichtigen Organs bestehen oder wenn eine Hyperparasitämie vorliegt. In beiden Fällen wird dies „komplizierte Malaria“ genannt. Bei einer komplizierten Malaria ist ein anderes Management und therapeutisches Vorgehen zu wählen, als bei einer unkomplizierten Malaria (siehe Abschnitt 4, Therapie). Die Kriterien in Tabelle 3 dienen dem Kliniker bei der Einschätzung, ob eine komplizierte Malaria vorliegt; dies ist der Fall, wenn mindestens eines der gelisteten Kriterien erfüllt ist.

<b>Tabelle 3: Kriterien für die komplizierte Malaria</b>	
<b>Klinische Kriterien</b>	Bewusstseinsstörungen, epileptische Anfälle
	Respiratorische Insuffizienz (Surrogatmarker: periphere Sättigung SpO <sub>2</sub> <92%)
	Schock oder Hypotension (RR <sub>sys</sub> <90 mmHg oder MAP <65 mmHg plus Tachykardie (trotz Volumentherapie))
	Spontanblutungen
	Urinausscheidung <400 ml/24 Stunden; Hämoglobinurie (sog. Schwarzwasserfieber)
	Ausgeprägte Schwäche mit Unfähigkeit zu sitzen, zu stehen oder zu laufen (Prostration)
<b>Laborkriterien</b>	Hypoglykämie <40 mg/dl (<2,22 mmol/l)
	Azidose oder Laktaterhöhung (Base excess < 8 mmol/l, Laktat ≥5 mmol/l)
	Hyperkaliämie >5,5 mmol/l
	Kreatinin >2,5 mg/dl (>221 µmol/l), bzw. im Verlauf rasch ansteigende Kreatinin-Werte
	Schwere Anämie (<7 g/dl (<4,8 mmol/l) bei Erwachsenen (nach WHO))
	Bilirubin >3 mg/dl (50 µmol/l) mit Parasitämie >100.000/µl
<b>Parasitologische Kriterien</b>	Parasitämie mit <i>P. falciparum</i> >250.000/µl (≥5%), <i>P. knowlesi</i> >100.000/µl (≥2%)
<b>Zusatz-Kriterium</b>	Unabhängig von den oben genannten Kriterien kann in Abhängigkeit von Komorbiditäten, Alter, klinischem Bild, Ko-Medikation oder anderen anamnestischen, klinischen oder labordiagnostischen Kriterien die Entscheidung getroffen werden, ein Management und eine Therapie im Sinne einer komplizierten Malaria einzuleiten, wenn eine schnellstmögliche Reduktion der Parasitenlast und eine intensivierete Überwachung des Patienten notwendig erscheinen.

### 3. Diagnostik

#### 3.1. Allgemeines

Die parasitologische Diagnostik soll nur von Personal durchgeführt werden, das entsprechend geschult wurde und ausreichende Erfahrung in der Malaria-Diagnostik besitzt (Malaria-Diagnostikkurse: [www.dtg.org](http://www.dtg.org)). Im Zweifel, insbesondere bei negativer Diagnostik und weiter bestehendem Verdacht oder unsicherer Speziesdifferenzierung, sollte eine umgehende Einsendung bzw. Überbringung an ein geeignetes Labor oder eine tropenmedizinische Einrichtung (externer Link <https://dtg.org/index.php/liste-tropenmedizinischer-institutionen/liste-tropenmedizinischer-institutionen-2.html>) mit ausgewiesener Expertise erfolgen.

Das Resultat der Diagnostik soll beim kritisch kranken Patienten mit Malariaverdacht ohne Zeitverzug (idealerweise innerhalb einer Stunde) vorliegen, bei leicht kranken Patienten innerhalb weniger Stunden. Hier ist auf eine sichere Kommunikationsstruktur mit direkter Rücksprachemöglichkeit zwischen Einsender und Labor zu achten, insbesondere auch nach Dienstschluss oder an Wochenenden und Feiertagen.

Wenn die zweifelsfreie Speziesbestimmung nicht rasch möglich ist, soll wie bei einer *Malaria tropica* behandelt werden. Die Spezifizierung sollte die Einleitung der akuten Therapie nicht verzögern.

### **3.2. Dicker Tropfen und Ausstrich**

Goldstandard der Diagnostik ist die Mikroskopie mit Dickem Tropfen und Ausstrich. Wenn diese vor Ort nicht adäquat angefertigt oder bewertet werden können, sollte im Verdachtsfall die sofortige Einsendung einer Blutprobe (in der Regel EDTA-Blut) an ein geeignetes Labor erfolgen.

#### **Dicker Tropfen**

Der Dicke Tropfen ist schwieriger als der Ausstrich zu beurteilen, die Sensitivität liegt jedoch deutlich höher (Nachweisgrenze ca. 10-50 Parasiten pro Mikroliter Blut, entsprechend einer Parasitämie <0,001%). Zu Beginn einer Malaria kann die Parasitämie jedoch noch so gering sein, dass die Infektion auch im Dicken Tropfen noch nicht nachgewiesen werden kann. Daher sollte bei anhaltender Symptomatik und weiter bestehendem Verdacht auf das Vorliegen einer Malaria die mikroskopische Diagnostik mittels Dickem Tropfen alle 24 Stunden wiederholt werden (gegebenenfalls über mehrere Tage). Dabei kann Blut unabhängig vom Fiebrerrhythmus abgenommen werden.

#### **Blutausstrich**

Zusätzlich zur Diagnose der Malaria sollte auch die Spezies und zumindest bei Infektionen mit *P. falciparum* und *P. knowlesi* die Höhe der Parasitämie (Prozent der befallenen Erythrozyten oder Parasiten pro Mikroliter) ermittelt werden, da dies die Wahl des therapeutischen Vorgehens mitbestimmt und zudem Voraussetzung für die parasitologische Therapiekontrolle (und damit für die Erkennung von Resistenzen) ist. Weitere prognostische Marker wie das Vorliegen peripherer Schizonten bei *P. falciparum* oder von Malariapigment können ebenso in Dickem Tropfen und Ausstrich beurteilt werden.

### **3.3. Antigen-Schnelltest (rapid diagnostic test = RDT)**

#### **Einsatzgebiete**

Ein RDT kann, insbesondere wenn Dicker Tropfen und Blutausstrich nicht in angemessener Zeit und Qualität zur Verfügung stehen (sofort beim kritisch kranken Patienten; innerhalb weniger Stunden beim leicht kranken Patienten mit Malariaverdacht), zur ersten Orientierung hilfreich sein.

Bei positivem Testergebnis kann in der Regel umgehend die Behandlung begonnen und die Mikroskopie (mit Bestimmung der Spezies und der Parasitendichte) parallel dazu veranlasst werden. Bei negativem Testergebnis ist zum sicheren Ausschluss umgehend eine mikroskopische Abklärung vorzunehmen. Das Ergebnis sollte, insbesondere bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit (entsprechende Exposition, Klinik und Labor) innerhalb weniger Stunden vorliegen.

Bei klinischem Verdacht und Hinweisen auf eine komplizierte *Malaria tropica* (siehe Tabelle 3) sollte auch bei negativem RDT sofort eine Mikroskopie erfolgen. Ist dies nicht möglich, sollte umgehend Kontakt mit einer tropenmedizinischen Einrichtung aufgenommen (externer Link <https://dtg.org/index.php/liste-tropenmedizinischer-institutionen/liste-tropenmedizinischer-institutionen-2.html>) und eine Entscheidung über die weitere Akutversorgung bzw. Verlegung des Patienten an eine spezialisierte Einrichtung getroffen werden.

#### **Sensitivität und Spezifität**

RDTs sind immunchromatographische Testverfahren und beruhen auf dem immunologischen Nachweis von Plasmodien-Antigenen mittels monoklonaler Antikörper auf Teststreifen. Sieweisen bei Patienten mit Symptomatik und *P. falciparum*-Infektion eine hohe Sensitivität und Spezifität auf.

Falsch negative Ergebnisse kommen jedoch bei Infektionen mit anderen Plasmodienarten, bei sehr niedriger Parasitämie, oder sehr früh im Verlauf der Erkrankung vor. Allerdings sind in Einzelfällen falsch negative Testergebnisse auch bei besonders hoher Parasitenzahl im Blut möglich, z.B. durch ein sog. Prozone-Phänomen (Präzipitationshemmung). Darüber hinaus nimmt die Zahl der *P. falciparum*-Isolate mit spezifischer Deletion des HRP-2/-3 Proteins zu, was ebenso zu falsch negativen Ergebnissen von HRP-basierten Schnelltests führen kann. Falsch positive Ergebnisse sind auch aufgrund anderer immunologischer Phänomene, wie z.B. ein positiver Rheumafaktor, möglich. Weiterhin ist auch eine falsche Interpretation eines positiven Ergebnisses möglich bei Antigenpersistenz nach erfolgreicher Malariabehandlung (bis zu 4 Wochen Antigennachweis in konventionellen RDTs möglich).

### **3.4. PCR und Serologie**

#### **NAT (Nukleinsäureamplifikationstechniken)**

Mittlerweile gibt es gut validierte kommerzielle Systeme, um Nukleinsäuren (DNA) von Plasmodien mittels Amplifikationsverfahren (real-time PCR, LAMP) spezifisch nachzuweisen. Diese werden zunehmend in der Routinediagnostik als Ergänzung und teilweise auch alternativ zu RDTs und Mikroskopie eingesetzt. NAT-Nachweise von *Plasmodium* spp. sind sehr sensitiv (<1 Parasit pro Mikroliter Blut) und spezifisch. Nicht alle Systeme können neben dem Erregernachweis auch Quantifizierung und Speziesdifferenzierung beurteilen, so dass bei positivem Ergebnis weiterführende Untersuchungen angeschlossen werden müssen. Darüber hinaus ist v.a. bei Personen aus Endemiegebieten, welche über eine Teil-Immunität gegenüber Malaria verfügen können, daran zu denken, dass niedrige Parasitämien mitunter nicht ursächlich mit einer akuten klinischen Erkrankung zusammenhängen. In diesen Fällen soll zwar die Malaria behandelt werden, es müssen jedoch Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden. Darüber hinaus werden einige parasitologische Zusatzinformationen wie das Vorhandensein von Gametozyten oder Schizonten durch NAT nicht erfasst.

Molekularbiologische Untersuchungen können aber insbesondere bei speziellen Fragestellungen sinnvoll sein:

- Speziesdifferenzierung bei geringer Parasitendichte
- Speziesdifferenzierung wenn eine *P. knowlesi*-Infektion vorliegen könnte (*P. knowlesi* kann morphologisch häufig nicht von *P. malariae* unterschieden werden)
- Sicherer Ausschluss einer Plasmodieninfektion (z.B. vor Organtransplantationen oder Bluttransfusionen beim Spender)
- Nachweis von Resistenzmarkern
- Nachweis von HRP-2/-3-Deletionen

#### **Serologie**

Eine Bestimmung von Serumantikörpern gegen Plasmodien ist nicht zur Akutdiagnostik einer Malaria geeignet. Diese erfolgt nur bei speziellen retrospektiven Fragestellungen, z. B. im Rahmen von medizinischen Gutachten oder bei v.a. rezidivierende Malaria tertiana im Intervall.

### **3.5. Zusätzlich indizierte Diagnostik**

Die Therapie der Malaria richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung (unkompliziert vs. kompliziert).

Es muss daher zunächst festgestellt werden, ob eine unkomplizierte oder eine komplizierte Malaria vorliegt. Die Kriterien für eine komplizierte Malaria sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Um die Einteilung vorzunehmen und eine adäquate Therapie einleiten zu können, sollten daher folgende Untersuchungen bei allen Malariapatienten durchgeführt werden (Tabelle 4):

<b>Tabelle 4: Sinnvolle Diagnostik bei festgestellter Malaria</b>	
<b>Klinik und Vitalparameter</b>	Körperliche Untersuchung, Atemfrequenz, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Blutdruck, Bewusstseinszustand, Temperatur
<b>Hämatologie, klinische Chemie und ggf. Blutgasanalyse</b>	Blutbild, CRP, Blutzucker, Kreatinin, Transaminasen, Bilirubin, LDH, Elektrolyte, Gerinnungsstatus; bei V.a. komplizierte Malaria Blutgasanalyse mit Säure-Basen-Status und Laktat
<b>Apparative Untersuchungen</b>	EKG (Fokus auf QTc-Zeit und Arrhythmien) insbesondere bei Gabe von QTc-Zeit verlängernden Medikamenten oder kardialem Risikoprofil
<b>Bei <i>P. falciparum</i> und <i>P. knowlesi</i></b>	Quantifizierung der Parasiten (Parasitämie) als Parasitenzahl/ $\mu$ l oder als prozentualer Anteil der infizierten Erythrozyten in Relation zur Gesamterthrozytenzahl
<b>Bei Malaria tertiana</b>	Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität (frühzeitig) für eine Therapie mit Primaquin / Tafenoquin (s. 4.2.3.2)

Bei schweren Verläufen sollte immer an die Möglichkeit einer bakteriellen Ko-Infektion gedacht werden. Darauf ist bei der klinischen Untersuchung zu achten und es sollte bei gegebener klinischer Konstellation entsprechende Diagnostik niedrigschwellig initiiert werden (u.a. Blutkulturen und Fokussuche). Eine Leukozytose und eine Granulozyten-Linksverschiebung können zwar auch bei Malaria vorkommen (insbesondere bei kompliziertem Verlauf), weisen möglicherweise aber auf eine bakterielle Ko-Infektion hin. Entzündungsparameter wie z.B. CRP und Procalcitonin sind auch bei der Malaria stark erhöht, allerdings kann bei protrahiertem klinischem Verlauf eine fehlende Normalisierung trotz Abfall der Parasitämie ein Hinweis auf eine bakterielle Ko-Infektion sein.

## 4. Therapie

### 4.1. Allgemeine Therapieüberlegungen

#### 4.1.1. Stationär vs. ambulant

Da es auch bei initial niedriger Parasitämie und nur leichter Klinik bei Patienten mit einer Malaria tropica und Knowlesi-Malaria zu einer raschen klinischen Verschlechterung kommen kann, sollten diese Patienten generell stationär behandelt werden (Tabelle 5). In Einzelfällen kann bei besonders niedrigem Risiko einer Progression (z.B. bei semi-immunen Erwachsenen mit niedriger *P. falciparum*-Parasitämie) unter Umständen auch eine ambulante Therapie erwogen werden. Dies sollte allerdings nur von Ärzten mit Erfahrung in der Therapie der Malaria, bei sichergestellter Adhärenz der Medikamenteneinnahme und der Möglichkeit einer täglichen klinischen und laborchemischen Kontrolle erfolgen.

Patienten mit einer Malaria tertiana oder Malaria quartana können in der Regel ambulant behandelt werden. Allerdings müssen auch hier eine Therapieadhärenz und Bereitschaft zu regelmäßigen Kontrollen vorliegen. Bei Vorliegen einer ausgeprägten Symptomatik oder fraglicher Adhärenz kann auch hier eine stationäre Therapie im Einzelfall sinnvoll sein, nicht zuletzt da etwa 1% der Fälle einen komplizierten Verlauf nehmen.

Wenn eine Speziesbestimmung zunächst nicht sicher möglich ist (z.B. bei sehr niedriger Parasitämie) sollte die Behandlung dennoch ohne Verzug eingeleitet werden; sie soll dann initial der einer Malaria tropica entsprechen (ggf. Anpassung nach Vorliegen der endgültigen Speziesbestimmung). Dies gilt auch für Doppel- bzw. Mehrfachinfektionen unter Beteiligung von *P. falciparum*.

<b>Tabelle 5: Therapiesetting: ambulant vs. stationär vs. Intensivstation</b>	
<b>Ambulant</b>	Malaria tertiana Malaria quartana
<b>Stationär</b>	Unkomplizierte Malaria tropica Unkomplizierte Knowlesi-Malaria Malaria tertiana und quartana z.B. bei Risikokonstellation/Komorbiditäten
<b>Intensivmedizinisches Patientenmonitoring</b>	Komplizierte Malaria

#### **4.1.2. Intensiv- oder Normalstation**

Bei Vorliegen mindestens eines Kriteriums in Tabelle 3 ist eine Malaria als kompliziert anzusehen. Diese ist als unmittelbar lebensbedrohlich anzusehen und der Patient sollte sofort auf eine Station mit der Möglichkeit eines engmaschigen Monitorings und unmittelbarem Zugang zu intensivmedizinischer Versorgung verlegt werden. Gegebenenfalls ist eine supportive Therapie sofort einzuleiten. Es soll beachtet werden, dass das Risiko für schwere Verläufe bei Kleinkindern, Schwangeren, im höheren Alter sowie bei Komorbiditäten erhöht ist.

#### **4.1.3. Orale vs. intravenöse Therapie**

Eine unkomplizierte Malaria (alle Formen) ist in der Regel oral zu therapieren. Eine komplizierte Malaria ist initial parenteral zu therapieren. Darüber hinaus kann bei einzelnen Patienten, auch ohne dass die Kriterien einer komplizierten Malaria erfüllt wären, aufgrund von Komorbiditäten, klinischem Zustandsbild, Ko-Medikationen oder anderer medizinischer Gründe (z.B. wiederholtes Erbrechen) eine intravenöse Therapie indiziert sein, um eine möglichst sichere, rasche und effektive Therapie zu gewährleisten und eine Progression der Erkrankung frühzeitig zu verhindern.

### **4.2. Antiparasitäre Therapie der Malaria**

In diesem Abschnitt werden die Empfehlungen zur Therapie der einzelnen Formen der Malaria dargelegt. Die Empfehlungen beziehen sich auf nichtschwangere Erwachsene ohne schwere Herz- oder Nierenerkrankungen. Für Kinder, Schwangere, schwer Herzkranke oder Nierenkranke werden in Abschnitt 4.3 separate Empfehlungen zur Substanzwahl aufgeführt.

#### **4.2.1. Unkomplizierte Malaria tropica**

Zur Therapie der unkomplizierten Malaria sind in Deutschland mehrere Medikamente zugelassen. Von diesen sind zwei als Medikamente der ersten Wahl anzusehen: Artemether/Lumefantrin und Dihydroartemisinin/Piperaquin (Notwendigkeit eines EKGs vor Therapie beachten, s.u.). Als Alternative ist Atovaquon/Proguanil einzusetzen, aber nicht bei Versagen einer vorausgegangenen korrekt eingenommenen Chemoprophylaxe mit Atovaquon/Proguanil. Vor allem bei höheren Parasitämien (z.B. > 1-2%) sind Artemisinin-Präparate wegen ihres schnelleren Wirkungseintritts gegenüber Atovaquon/Proguanil zu bevorzugen.

Bei ausgeprägtem Erbrechen und Intoleranz oraler Medikation kann auch bei sonst fehlenden Kriterien einer komplizierten Malaria zunächst eine parenterale Therapie mit Artesunat (s.u.) erfolgen, bis eine orale Therapie möglich ist. Diese sollte dann im Anschluss mit einer der drei o.g. Substanzen über 3 Tage durchgeführt werden.

Bei der Wahl der Therapie ist zudem zu beachten, dass es unter Artemether/Lumefantrin, insbesondere bei übergewichtigen, nicht-immunen Patienten Berichte über häufigeres Therapieversagen gibt. Bei nicht-immunen Patienten mit höherem Körpergewicht und höherer Parasitämie kann daher eine Therapieverlängerung auf 5 Tage erwogen werden. Dies ist nicht durch die Zulassung gedeckt, doch bestätigen Studien aus Endemiegebieten die Sicherheit und Verträglichkeit einer 5-Tagestherapie.

Bei Dihydroartemisinin/Piperaquin sollte vor Therapiebeginn, vor der dritten Dosis sowie 4-6 Stunden nach der dritten Dosis eine QTc-Verlängerung mittels EKG ausgeschlossen werden. Das Medikament

sollte nicht bei kardiologischen Vorerkrankungen oder Komedikation mit QTc-verlängernden Medikamenten gegeben werden.

Zudem ist ggf. auch eine mögliche Resistenz gegenüber einzelnen Wirkstoffen in einigen Teilen der Welt zu beachten (z.B. gegen Dihydroartemisinin/Piperaquin oder Artemether/Lumefantrin in Südostasien sowie Atovaquon/Proguanil sporadisch). Bei unzureichendem Abfall der Parasitendichte in den ersten 24-48 Stunden sollte umgehend Kontakt mit einer tropenmedizinischen Einrichtung aufgenommen und ggf. eine Therapieumstellung diskutiert werden. Empfehlungen zur Anwendung der einzelnen Medikamente zur antiparasitären Malariatherapie bei Erwachsenen sind in den Tabellen 6 bis 10 ausgeführt.

<b>Tabelle 6. Therapie mit Artemether/Lumefantrin</b>		
<b>Einzeldosis</b>	<b>Dosierschema*</b>	<b>Besonderheiten</b>
Ab 35 kg KG: 80 mg/480 mg  (entspr. 4 Tabletten Riamet® à 20 mg/120 mg)	2x täglich für 3 Tage  (insgesamt 6 Dosen über 60 Stunden: 0, 8, 24, 36, 48 und 60h)	Mit einer fetthaltigen Mahlzeit oder Milch einnehmen.  Interaktionen s. Fachinformation
* Bei sehr hohem Körpergewicht und/oder höherer Parasitämie Therapiedauer von 5 Tagen erwägen (siehe auch Text in Abschnitt 4.2.1)		

<b>Tabelle 7. Therapie mit Dihydroartemisinin/Piperaquin</b>		
<b>Einzeldosis</b>	<b>Dosierschema</b>	<b>Besonderheiten</b>
36-75 kg KG: 120 mg/960 mg  (entspr. 3 Tabletten Eurartesim® à 40 mg/320 mg)	1x täglich im Abstand von 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen	Auf nüchternen Magen im Abstand von mindestens 3h zu einer Mahlzeit mit Wasser einnehmen.  <b>EKG-Kontrolle zum Ausschluss einer relevanten QTc-Verlängerung vor der 1. Dosis, vor der 3. Dosis und 4-6 h nach der dritten Dosis.</b>
> 75kg KG*: 160 mg/1280 mg  (entspr. 4 Tabletten Eurartesim® à 40mg/320mg)	(insgesamt 3 Dosen)	Interaktionen s. Fachinformation
* >100 kg KG: keine Daten		

Tabelle 8. Therapie mit Atovaquon/Proguanil		
Einzel-dosis	Dosierschema	Besonderheiten
Ab 40 kg KG: 1000 mg/400 mg (entspr. 4 Tabletten Malarone® à 250 mg/100 mg)	1x täglich im Abstand von 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen (insgesamt 3 Dosen à 4 Tbl.)	Mit einer fetthaltigen Mahlzeit oder Milch einnehmen.  Vorsicht bei höheren Parasitämien aufgrund langsameren Wirkeintritts.  Interaktionen s. Fachinformation

#### 4.2.2. Komplizierte Malaria tropica

Mittel der Wahl zur antiparasitären Therapie ist parenterales Artesunat. Dies ist in Deutschland nicht zugelassen und kann z.B. von AMVIAS (USA) oder Guilin Pharmaceutical Factory (Guangxi, Volksrepublik China) bezogen werden. Es ist zum Teil auch im Rahmen von *compassionate use* Programmen über Import-Firmen zu erhalten. Um eine unmittelbare Therapie nach Diagnosestellung sicherzustellen, muss Artesunat daher auf Vorrat gelagert werden. Die meisten Universitätskliniken haben parenterales Artesunat lagernd, so dass hier eine rasche Verfügbarkeit sichergestellt ist.

Die Therapie der komplizierten Malaria tropica ist ein medizinischer Notfall und soll daher unmittelbar nach der Diagnosestellung begonnen werden. Ist Artesunat nicht unmittelbar vorrätig, sollte der Kontakt mit einer tropenmedizinischen Einrichtung aufgenommen werden, um die Initiierung einer verfügbaren Therapie zu veranlassen und den Patienten ggf. an eine spezialisierte Einrichtung zu verlegen. Wenn im Ausnahmefall die Gabe von Artesunat nicht möglich ist (z.B. bei schwerer Allergie auf Artemisinin), kann stattdessen intravenöses Chinindihydrochlorid zum Einsatz kommen. Tabelle 10 gibt Informationen zur Therapie mit diesem Medikament.

Die Behandlung einer komplizierten Malaria soll immer auf einer Station mit der Möglichkeit des engmaschigen Patientenmonitorings und unmittelbarem Zugang zu einer Intensivstation erfolgen. Es soll immer ein Konsil durch einen mit der Therapie der komplizierten Malaria erfahrenen Tropenmediziner oder eine tropenmedizinische Einrichtung eingeholt werden (evtl. telefonisch). Besonderheiten des klinischen Managements werden in Abschnitt 4.5.2 beschrieben.

Tabelle 9. Therapie mit parenteralem Artesunat		
Einzel-dosis	Dosierschema	Besonderheiten
2,4 mg/kg KG als langsamer Bolus über 5 Minuten i.v. (entspr. 1 Amp. à 60 mg pro 25kg KG)	Zeitpunkt 0, 12 h, 24 h*, 48 h*, 72 h* dann orale Anschluss-therapie.	Aufklären über fehlende GMP- Produktion und Zulassung in Deutschland.  Auflösen zunächst mit 1 ml Natriumbicarbonat, dann mit 5 ml NaCl 0,9% verdünnen auf 6 ml.  Orale Folgetherapie erforderlich analog Therapie bei unkomplizierter Malaria.
* bei rascher Zustandsbesserung früherer Beginn der oralen Anschluss-therapie möglich		

Tabelle 10. Therapie mit Chinindihydrochlorid intravenös		
Einzel-dosis	Dosierschema	Besonderheiten
Loading Dose/Erstgabe: 20 mg/kg KG (entspricht 14,6 mg/kg Base) über 4 Stunden i.v.  Folgedosen: 10 mg/kg KG (entspricht 7,3 mg/kg Base) über 4 Stunden i.v.	Zeitpunkt 0, 8, 16, 24, 32, 40, 48 Stunden (im Regelfall frühestmöglich durch eine bessere Therapie ersetzen)	Nur noch im Ausnahmefall einsetzen! Nie Bolusgabe!  Keine Loading Dose, wenn in den letzten 3 Wochen Mefloquin gegeben wurde.  Bei Nierenversagen oder schwerer hepatischer Dysfunktion Reduktion der Erhaltungsdosen um 30%.  EKG-Kontrollen. Bei Verlängerung der QTc-Zeit um mehr als 25% des Ausgangswertes oder absolut über 500 ms: Dosisreduktion um 50%.  Engmaschige Blutzuckerkontrollen!  Auflösen in Glucose 5%.  Kombinations- bzw. Folgetherapie erforderlich.

### 4.2.3. Antiparasitäre Therapie der Malaria tertiana

#### Akuttherapie

Die Akuttherapie der Malaria tertiana erfolgt mit Artemether/Lumefantrin oder Dihydroartemisinin/Piperaquin (Notwendigkeit eines EKGs vor Therapie beachten) in derselben Dosierung wie bei der Malaria tropica (siehe Abschnitt 4.2.1.). Die Therapie mit Atovaquon/Proguanil erscheint trotz fehlender Daten aus randomisierten Studien ebenso möglich. Es ist darauf hinzuweisen, dass es sich bei all den genannten Medikamenten um einen Off-Label-Use handelt. Die Therapie mit Chloroquin oder Hydroxychloroquin ist als Alternative in Einzelfällen weiterhin möglich, wenngleich insbesondere bei *P. vivax*-Malaria eine mitunter hohe Rate an Chloroquinresistenz beschrieben ist. Zudem muss sichergestellt sein, dass keine Mischinfektion mit Beteiligung von *P. falciparum* vorliegt, da *P. falciparum* in nahezu allen Teilen der Welt Chloroquin-resistent ist.

#### Rezidivprophylaxe

Bei Malaria tertiana soll in der Regel eine Behandlung mit Primaquin (in Deutschland nicht zugelassen, aber über internationale Apotheken zu beziehen) erfolgen, um Hypnozoiten in der Leber zu eradizieren und so Rezidive zu verhindern. Vor Gabe des Primaquins muss ein Glukose-6-phosphat-Dehydrogenase (G6PD)-Mangel ausgeschlossen werden, da es sonst zu schweren Hämolyse kommen kann. Dosierempfehlungen sind in Tabelle 11 aufgeführt.

In Einzelfällen kann es trotz adäquater Rezidivprophylaxe mit Primaquin erneut zu Rezidiven kommen. In diesen Fällen sollte der Kontakt mit einem Tropenmediziner oder einer tropenmedizinischen Einrichtung aufgenommen werden.

Bei Bestehen eines G6PD-Mangels ist die Beratung durch einen erfahrenen Tropenmediziner zu empfehlen. Hier gilt es das Risiko medikamenteninduzierter Nebenwirkungen alternativer Primaquin-Regime gegen das Risiko einer neu auftretenden Malaria abzuwägen.

In den USA ist neben Primaquin auch das eng verwandte 8-Aminochinolin Tafenoquin (mit deutlich längerer Halbwertszeit) zur Rezidivprophylaxe bei *P. vivax* bei Patienten ab 16 Jahren zugelassen und verfügbar. Während im Allgemeinen die gleichen Einschränkungen wie bei Primaquin gelten (vor allem das Risiko schwerer Hämolyse bei G6PD-Defizienz), so ist die Einnahme durch eine Einmalgabe von 300 mg deutlich einfacher. Wann und ob Tafenoquin auch in Europa zugelassen wird, ist derzeit noch nicht abzusehen.

<b>Tabelle 11. Rezidivprophylaxe mit Primaquin (eine Tablette mit 26,3 mg Primaquinphosphat enthält 15 mg Base)</b>		
<b>Einzeldosis</b>	<b>Dosierschema</b>	<b>Besonderheiten</b>
<i>Plasmodium vivax</i> : 0,5 mg (Base)/kg KG bis 30 mg Gesamteinzeldosis	1x täglich im Abstand von 24 h  über 14 Tage	Zuvor Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausschließen.  QTc Verlängerung durch Primaquin beachten.
<i>Plasmodium ovale</i> : 0,25 mg (Base)/kg KG bis 15 mg Gesamteinzeldosis		Bei nur leichtem G6PD-Mangel kann die Gabe von 0,75 mg/kg KG einmal wöchentlich über 8 Wochen erwogen werden.

#### **4.2.4. Antiparasitäre Therapie der Malaria quartana**

Die Behandlung kann mit Dihydroartemisinin/Piperaquin (Notwendigkeit eines EKGs vor Therapie beachten) analog zur unkomplizierten Malaria tropica durchgeführt werden. Von einer Therapie mit Artemether/Lumefantrin wird aufgrund der kürzeren Halbwertszeit des Präparats vor dem Hintergrund der längeren Blutschizogonie von *P. malariae* abgeraten. Alternativ ist aus klinischer Erfahrung eine Therapie mit Atovaquon/Proguanil möglich bei allerdings derzeit mangelnder Datenlage aus randomisierten Studien. Auch hier ist in Einzelfällen die Therapie mit Chloroquin oder Hydroxychloroquin möglich. Eine Mischinfektion mit anderen Malariaformen muss jedoch sicher ausgeschlossen sein.

#### **4.2.5. Antiparasitäre Therapie der Knowlesi-Malaria**

Die Therapie der unkomplizierten Knowlesi-Malaria erfolgt wie die Therapie der unkomplizierten Malaria tropica (siehe Abschnitt 4.2.1).

Die Therapie der komplizierten Knowlesi-Malaria erfolgt wie die Therapie der komplizierten Malaria tropica (siehe Abschnitt 4.2.2).

## 4.3. Besondere Patientengruppen

### 4.3.1. Kinder

#### Einordnung in die Therapiegruppe:

Die Bestimmung des Schweregrades einer Malaria erfolgt nach den Kriterien wie oben für die Erwachsenen angegeben (Tabelle 3), jedoch ist das häufigere Auftreten von schwerer Anämie bei jungen Kindern (Vorschulalter) und zerebraler Malaria (Schulalter) im Vergleich zu Erwachsenen zu beachten. Epileptische Anfälle sollten nicht als Fieberkrämpfe fehlgedeutet werden und auch sehr schwache Patienten (Prostration – Unfähigkeit zu sitzen, zu stehen oder zu laufen) sollten als komplizierte Malaria gedeutet werden. Für Blutdruck, Puls und Atemfrequenz müssen selbstverständlich altersentsprechende Normalwerte beachtet werden.

Jede Malaria bei einem Kind mit Sichelzellerkrankung (homozygot) ist ebenfalls als schwer anzusehen.

#### Antiparasitäre Therapie (unkomplizierte Malaria)

Die antiparasitäre Therapie der unkomplizierten Malaria entspricht denselben Prinzipien wie die Therapie erwachsener Patienten (vor Gabe von Dihydroartemisinin/Piperaquin die Notwendigkeit eines EKGs vor Therapie beachten). Es ist zu beachten, dass es bei Kindern unter 14 kg KG (Artemether/Lumefantrin) bzw. bei Kindern unter 5 Jahren (Dihydroartemisinin/Piperaquin) bei den durch die Hersteller empfohlenen und zugelassenen Dosierungen zu niedrigeren Serumkonzentrationen der Medikamente kommt als bei den erwachsenen Vergleichsgruppen. Dies erhöht möglicherweise das Risiko für ein Therapieversagen. Tabletten von Artemether/Lumefantrin, Dihydroartemisinin/Piperaquin und Atovaquon/Proguanil können gemörsert und mit Nahrung oder Flüssigkeit eingenommen werden. Artemether/Lumefantrin steht auch als dispergierbare Tablette zur Verfügung, deren Anwendung zu weniger gastrointestinalen Nebenwirkungen zu führen scheint. Pharmakologische Untersuchungen und Wirksamkeitsstudien bei Kindern unter 5 kg KG liegen kaum vor, und Hinweise zum Vorgehen leiten sich von kleinen Subgruppen innerhalb vorhandener Daten ab. Dabei scheinen kleine Kinder niedrigere Plasmakonzentrationen von Artemether/Lumefantrin und Dihydroartemisinin/Piperaquin aufzubauen. Daher spricht auch die WHO die Empfehlung aus, die gleiche Dosis wie bei Kindern in der untersten zugelassenen Gewichts-dosis (ab 5 kg KG) zu verwenden. Die Kinder-Dosierungen der Malariamedikamente sind in den Tabellen 12 bis 16 zusammengefasst.

<b>Tabelle 12. Therapie mit Artemether/Lumefantrin (Kinder ab 5 kg Körpergewicht)</b>		
<b>Einzeldosis</b>	<b>Dosierschema</b>	<b>Besonderheiten</b>
5-14,9 kg KG: 1 Tablette à 20 mg/120 mg	2x täglich für 3 Tage (insgesamt 6 Dosen über 60 Stunden: 0, 8, 24, 36, 48 und 60h)	Mit einer fetthaltigen Mahlzeit oder Milch einnehmen.  Interaktionen s. Fachinformation
15-24,9 kg KG: 2 Tabletten à 20 mg/120 mg		
25-34,9 kg KG: 3 Tabletten à 20 mg/120 mg		
Ab 35 kg KG: 4 Tabletten à 20 mg/120 mg		

Tabelle 13. Therapie mit Dihydroartemisinin/Piperaquin (Kinder ab 5 kg Körpergewicht)		
Einzeldosis	Dosierschema	Besonderheiten
5-6,9 kg KG: 10 mg/80 mg (¼Tabl. à 40 mg/320 mg)	1x täglich im Abstand von 24 h an drei aufeinanderfolgenden Tagen  (insgesamt 3 Dosen)	Im Abstand von mindestens 3 h zu einer Mahlzeit mit Wasser einnehmen.  <b>EKG-Kontrolle zum Ausschluss einer relevanten QTc- Verlängerung vor der 1. Dosis, vor der 3. Dosis und 4-6 h nach der dritten Dosis.</b>  Interaktionen s. Fachinformation
7-12,9 kg KG: 20 mg/160 mg (½ Tbl. à 40 mg/3200 mg)		
13-23,9 kg KG: 40 mg/320 mg (1 Tbl. à 40 mg/320 mg)		
24-35,9 kg KG: 80 mg/640 mg (2 Tbl. à 40 mg/320 mg)		
36-75 kg KG: 120 mg/960 mg (3 Tbl. à 40 mg/320 mg)		
> 75 kg KG*: 160 mg/1280 mg (4 Tbl. à 40 mg/320 mg)		
* >100 kg KG; keine Daten		

Tabelle 14. Therapie mit Atovaquon/Proguanil (Kinder ab 5 kg Körpergewicht)		
Einzeldosis	Dosierschema	Besonderheiten
5-8,9 kg KG: 125 mg/50 mg (entspr. 2 Tabletten Malarone® Junior à 62,5 mg/25 mg)	1x täglich im Abstand von 24 h  an drei aufeinanderfolgenden Tagen  (insgesamt 3 Dosen)	Mit einer fetthaltigen Mahlzeit oder Milch einnehmen.  Vorsicht bei höheren Parasitämien aufgrund langsameren Wirkeintritts.  Interaktionen s. Fachinformation
9-10,9 kg KG: 187,5 mg/75 mg (entspr. 3 Tabletten Malarone® Junior à 62,5 mg/25 mg)		
11-20 kg KG: 250 mg/100 mg (entspr. 1 Tablette Malarone® à 250 mg/100 mg)		
21-30 kg KG: 500 mg/200 mg (entspr. 2 Tabletten Malarone® à 250 mg/100 mg)		
31-40 kg KG: 750 mg/300 mg (entspr. 3 Tabletten Malarone® à 250 mg/100 mg)		
> 40 kg KG: 1000 mg/400 mg (entspr. 4 Tabletten Malarone® à 250 mg/100 mg)		

#### Therapie der komplizierten Malaria bei Kindern

Wie bei Erwachsenen ist parenterales Artesunat die Therapie der Wahl der komplizierten Malaria. Eine orale Anschluss-therapie ist auch bei Kindern erforderlich. In Ausnahmefällen, wenn Artesunat nicht verfügbar ist, kann auch mit intravenösem Chinindihydrochlorid behandelt werden (Einzelheiten s. Tabelle 10). Immer sollte Rücksprache mit einer in der Therapie der komplizierten Malaria im Kindesalter erfahrenen tropenmedizinischen Institution gehalten werden.

<b>Tabelle 15. Therapie mit parenteralem Artesunat (Kinder)</b>		
<b>Einzeldosis</b>	<b>Dosierschema</b>	<b>Besonderheiten</b>
2,4 mg/kg Körpergewicht als langsamer Bolus über 5 Minuten i.v.	Zeitpunkt 0, 12 h, 24 h, 48 h*, 72 h*, dann orale Anschlusstherapie.	Aufklären über fehlende GMP-Produktion und Zulassung in Deutschland.  Auflösen zunächst mit 1ml Natriumbicarbonat, dann mit 5ml NaCl 0,9% verdünnen auf 6ml.  Orale Folgetherapie erforderlich.
* bei rascher Zustandsbesserung früherer Beginn der oralen Anschlusstherapie		

<b>Tabelle 16. Rezidivprophylaxe mit Primaquin (Kinder ab 1 Jahr) (eine Tablette mit 26,3mg Primaquinphosphat enthält 15mg Base)</b>		
<b>Einzeldosis</b>	<b>Dosierschema</b>	<b>Besonderheiten</b>
<i>Plasmodium vivax</i> : 0,5 mg (Base)/kg KG bis maximal 30 mg Gesamteinzeldosis	1x täglich im Abstand von 24h  über 14 Tage	Zuvor Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Mangel ausschließen.  QTc Verlängerung durch Primaquin beachten.
<i>Plasmodium ovale</i> 0,25 mg (Base)/kg KG bis maximal 15 mg Gesamteinzeldosis		Bei nur leichtem G6PD-Mangel kann die Gabe von 0,75 mg/kg KG einmal wöchentlich über 8 Wochen erwogen werden.

#### 4.3.2. Schwangere

Grundsätzlich sollte bei einer Malaria in der Schwangerschaft oder während der Stillzeit immer Rücksprache mit einer tropenmedizinischen Institution gehalten werden. Es ist zu beachten, dass die Therapieempfehlungen für Schwangere größtenteils einem Off-Label-Use entsprechen bzw. die Substanzen in Deutschland gar nicht zugelassen sind. Eine Malaria in der Schwangerschaft birgt jedoch Gefahren für Mutter und Ungeborenes, sodass einen dies nicht davon abhalten sollte, unverzüglich eine angemessene antiparasitäre Therapie einzuleiten. Die empfohlene antiparasitäre Malariatherapie in Abhängigkeit von Schwangerschaftsphase und Art der Malaria ist in Tabelle 17 zusammengefasst. Tabelle 18 zeigt die Dosierung von Chininsulfat, welches durch die WHO immer noch als Erstlinientherapie bei unkomplizierter Malaria im ersten Trimenon empfohlen wird.

<b>Tabelle 17. Antiparasitäre Malariatherapie in der Schwangerschaft</b>		
Unkomplizierte Malaria tropica	1. Trimenon	Chininsulfat* oral + Clindamycin*  <i>Alternativen bei Unverträglichkeit / fehlender Verfügbarkeit:</i> Artemether/Lumefantrin*
	2. und 3. Trimenon	Artemether/Lumefantrin* Dihydroartemisinin/Piperaquin (EKG Kontrolle vor Therapie)*  <i>Alternativen bei fehlender Verfügbarkeit:</i> Chininsulfat* oral + Clindamycin*
Komplizierte Malaria tropica	1. Trimenon	Artesunat* (3 Tage i.v.) + Clindamycin* (7 Tage i.v. oder p.o.)  <i>Alternativ bei fehlender Verfügbarkeit:</i> Chinindihydrochlorid* i.v. + Clindamycin*
	2. und 3. Trimenon	Artesunat, gefolgt von Artemether/Lumefantrin Artesunat, gefolgt von Dihydroartemisinin/Piperaquin (EKG Kontrolle vor Therapie)  <i>Alternativ bei fehlender Verfügbarkeit:</i> Chinindihydrochlorid* i.v. + Clindamycin*
Malaria tertiana	1. bis 3. Trimenon	Wie Malaria tropica, <u>keine</u> Primaquin-Therapie in der Schwangerschaft  Therapie mit Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin im Einzelfall möglich (Ausschluss einer Mischinfektion mittels PCR empfohlen)
Malaria quartana	1. Trimenon	Wie Malaria tropica (Artemether/Lumefantrin aufgrund kurzer Halbwertszeit eher nicht einsetzen)
	2. und 3. Trimenon	Wie Malaria tropica (Artemether/Lumefantrin aufgrund kurzer Halbwertszeit eher nicht einsetzen) Therapie mit Chloroquin oder bzw. Hydroxychloroquin im Einzelfall möglich (Ausschluss einer Mischinfektion mittels PCR empfohlen)
Knowlesi-Malaria	1. bis 3. Trimenon	Wie Malaria tropica
* Off-Label-Use bzw. keine Zulassung in Deutschland		

<b>Tabelle 18. Therapie mit Chininsulfat* oral (in Kombination mit Clindamycin*) in der Schwangerschaft</b>		
<b>Einzeldosis</b>	<b>Dosierschema</b>	<b>Besonderheiten</b>
10 mg/kg Körpergewicht oral	3x täglich im Abstand von 8h über insgesamt sieben Tage	Nur in Ausnahmefällen geben, schlechte Verträglichkeit.
* Off-Label-Use bzw. keine Zulassung in Deutschland		

### 4.3.3. Patienten mit schwerer Nierenerkrankung und Dialysepatienten

Patienten mit renalen Vorerkrankungen haben ein erhöhtes Risiko, im Rahmen einer Malaria ein akutes Nierenversagen zu erleiden. Bei diesen Patienten ist ein sorgfältiges Volumenmanagement wichtig, um einen deutlichen intravasalen Volumenmangel, aber auch ein Lungenödem bei zu hoher Volumengabe zu vermeiden. Nephrotoxische Medikation sollte in Risiko-Nutzen-Abwägung eingesetzt bzw. vermieden werden. Eine kleine Studie mit 62 Patienten in Asien hat einen nephroprotektiven Effekt von Paracetamol im Rahmen der Therapie der Malaria gezeigt. Diese Daten müssen erst durch größere Untersuchungen bestätigt werden.

Einige Medikamente müssen bei stark eingeschränkter Nierenfunktion in der Dosis reduziert werden oder sind kontraindiziert, Tabelle 19 gibt einen Überblick.

<b>Tabelle 19. Antiparasitäre Malariatherapie bei eingeschränkter Nierenfunktion</b>		
<b>Medikament</b>	<b>Nierenfunktion</b>	<b>Vorgehen</b>
<b>Artemether/Lumefantrin</b>	Mäßig bis schwer eingeschränkte Nierenfunktion, Hämodialyse	Anwendung mit Vorsicht. Keine relevante renale Ausscheidung der Substanzen bei Gesunden. Bei schwerer Nierenfunktionsstörung regelmäßige EKG- und Kaliumkontrollen.
<b>Dihydroartemisinin/Piperaquin</b>	Mäßig bis schwer eingeschränkte Nierenfunktion, Hämodialyse	Keine Daten
<b>Atovaquon/Proguanil</b>	GFR > 30 ml/min	Keine Dosisanpassung
	GFR < 30 ml/min	Es sollen alternative Therapien verwendet werden
<b>Hydroxychloroquin</b>	GFR > 10 ml/min	Keine Dosisanpassung
	GFR < 10 ml/min	Anwendung mit Vorsicht
<b>Chininsulfat/Chinindihydrochlorid</b>	GFR < 10 ml/min	30% Reduktion der Dosis ab 48h nach Therapieinitiierung
	Dialyse oder GFR > 10 ml/min	Keine Dosisanpassung erforderlich
<b>Clindamycin</b>	Alle Stadien der Niereninsuffizienz und Hämodialyse	Keine Dosisanpassung
<b>Artesunat</b>	Alle Stadien der Niereninsuffizienz und Hämodialyse	Keine Dosisanpassung
<b>Primaquin</b>	Alle Stadien der Niereninsuffizienz und Hämodialyse	Keine Dosisanpassung

### 4.3.4. Patienten mit kardialen Erkrankungen

Besonderes Augenmerk ist auf das erhöhte Risiko für Arrhythmien in der Therapie der Malaria zu richten. Eine erhöhte Arrhythmieeigung kann neben allgemeininternistischen Ursachen wie stark erhöhtem Blutdruck, einer Herzinsuffizienz, einer koronaren Herzerkrankung auch aufgrund des Einsatzes antiarrhythmischer Medikamente vorliegen. Viele Malariamedikamente können das QTc-Intervall verlängern. Besonders problematisch sind Piperaquin und Chinin. In geringerem Maße kommen QTc-Verlängerungen auch bei Einsatz von Primaquin, Lumefantrin, Chloroquin und

Hydroxychloroquin vor. Unter Atovaquon/Proguanil, Artesunat und Clindamycin sind keine Auswirkungen auf das QTc-Intervall zu erwarten. Bei allen Patienten mit relevanten kardialen Vorerkrankungen sollen während der Therapie engmaschige EKG-Kontrollen durchgeführt werden und in Nutzen-Risiko-Abwägung eine Therapie mit niedrigem arrhythmogenem Potenzial erwogen werden. Es gibt Hinweise, dass das Risiko eines Myokardinfarktes während einer akuten Malariaepisode erhöht ist. Risikopatienten sollen daher auch bei unspezifischen Beschwerden frühzeitig eine entsprechende Abklärung (klinische und laborchemische Untersuchung, EKG etc.) erhalten. Eine aufgrund einer koronaren Stentversorgung indizierte Therapie mit Thrombozytenaggregationshemmern sollte auch während einer Malaria fortgesetzt werden.

## **4.4. Prophylaxe und Therapie von Komplikationen**

### **4.4.1. Monitoring des Therapieverlaufs**

Zu Beginn sollte generell eine engmaschige Überwachung erfolgen, im weiteren Verlauf eine Anpassung der Überwachungsintensität nach Klinik und Befunden. Neben regelmäßigen klinischen Kontrollen sollte eine laborchemische und parasitologische Kontrolle des Therapieansprechens erfolgen.

Hinweise für das Ansprechen der Therapie sind: klinische Besserung mit Entfieberung innerhalb von 48 h (Artemisinin-basierte Therapien) oder 72 h (andere Medikamente), Normalisierungstendenz von Thrombozyten- und LDH-Werten, deutliche Reduktion der asexuellen Parasiten im Blutaussstrich nach 24 bis spätestens 48 Stunden. Sollte dies nicht der Fall sein, besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer Resistenz. In den ersten 24 bis 36 Stunden ist ein Anstieg der Parasitenzahl aber möglich. Bei ausbleibender Besserung bzw. Verdacht auf das Vorliegen einer Resistenz sollte unverzüglich Kontakt mit einer tropenmedizinischen Institution aufgenommen werden. Resistenzen können bei allen o.g. Medikamenten auftreten. Eine Resistenztestung von Plasmodienisolaten ist derzeit in Deutschland nicht routinemäßig verfügbar.

Bei Behandlung mit Dihydroartemisinin/Piperaquin soll vor Therapiebeginn sowie vor Einnahme der letzten Dosis jeweils ein EKG geschrieben werden, ebenso etwa 4 – 6 Stunden nach der letzten Dosis (Bestimmung der QTc-Zeit). QTc-Intervalle von mehr als 500 ms sind mit einem Risiko potenziell lebensbedrohlicher ventrikulärer Tachyarrhythmien verbunden. In diesem Fall sollten Patienten keine weitere Dosis Dihydroartemisinin/Piperaquin bekommen und die Behandlung sollte mit einer anderen medikamentösen Therapie begonnen bzw. fortgesetzt werden, die kein oder nur ein geringes Potential zur QTc Verlängerung hat (z.B. Atovaquon/Proguanil).

### **4.4.2. Supportive Therapie und Management von Komplikationen**

Von mitentscheidender Bedeutung der Prognose bei komplizierter Malaria tropica bzw. bei komplizierter Knowlesi-Malaria sind supportive Maßnahmen. Hierbei ist auf einige Besonderheiten zu achten.

#### **Fiebersenkung:**

Neben physikalischen Maßnahmen kann bei hohen Temperaturen eine medikamentöse Fiebersenkung durchgeführt werden. Vom Einsatz von ASS ist wegen der Thrombozyten-Aggregationshemmung abzuraten.

#### **Anämie:**

Bei schwerer Anämie sollten Erythrozytenkonzentrate nach klinischen und laborchemischen Kriterien verabreicht werden (in der Regel ab einem von Hb <7 g/dl; <4,4 mmol/l). Austauschtransfusionen bei hoher Parasitämie werden nicht mehr empfohlen, da sie mit erhöhter Letalität einhergehen.

**Hämostasestörungen:**

Eine grundsätzliche therapeutische Heparinisierung ist nicht indiziert. Bei verlängerter aPTT oder pathologischer INR soll die Gerinnungsdiagnostik ausgedehnt werden, um das Ausmaß der Gerinnungsstörung quantifizieren zu können. Das Vollbild der disseminierten intravasalen Gerinnung wird bei der Malaria nur sehr selten gesehen. Eine Substitution von FFP, Frischblut oder Thrombozytenkonzentraten ist daher nur in Ausnahmefällen indiziert.

**Zerebrale Malaria:**

*Epileptische Anfälle:* Eine initiale Therapie mit Benzodiazepinen oder Benzodiazepin-Derivaten ist indiziert. Die Gabe von Phenytoin ist unter Chinin kontraindiziert. Der Einsatz von Phenobarbital ist mit einer erhöhten Letalität verbunden.

*Bewusstseinsstörungen:* keine spezifische Therapie. Eine Hypoglykämie ist auszuschließen. Bei Verschlechterung des Bewusstseins oder Auftreten neuer neurologischer Symptome sind Computer- oder Kernspintomogramm des Kopfes (DD intrazerebrale Blutung, Hirnödem, Herniation) notwendig.

*Erhöhter Hirndruck:* Hinweise können zunehmende Bewusstseinsstörungen oder fokale neurologische Ausfälle sein, ebenso Pupillenstörungen. Ein Papillenödem oder Hypertension und relative Bradykardie treten sehr spät auf. In einem solchen Fall ist zu klären, inwieweit weitere spezifische Therapiemaßnahmen erforderlich sind. Im Gegensatz zu Erwachsenen scheinen Kinder im Falle einer zerebralen Malaria eher zu generalisiertem Hirnödem mit dem Risiko einer Herniation zu neigen. Der generelle Einsatz von hochdosierten Kortikosteroiden oder Mannitol ist mit einer Verlängerung der Komadauer und Verschlechterung der Prognose vergesellschaftet. Der Nutzen einer intrakraniellen Druckmessung ist nicht belegt.

**Nierenversagen und Flüssigkeitsmanagement:**

Bei Vorliegen eines prärenalen Nierenversagens aufgrund von Volumenmangel ist eine vorsichtige Korrektur des Flüssigkeitsstatus sinnvoll. Eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr kann die Entwicklung eines Lungenödems auslösen (s.u.), das mit einer hohen Letalität verbunden und daher unbedingt zu vermeiden ist. Das intravaskuläre Volumen sollte daher hoch genug sein, um eine ausreichende systemische Perfusion zu gewährleisten, aber andererseits muss eine Überwässerung unbedingt vermieden werden – ein kardiovaskuläres und volumetrisches Monitoring ist daher sinnvoll. Zur Evaluation des Volumenstatus empfiehlt sich die bettseitig durchzuführende Sonographie der Vena cava. Hiermit kann die Volumentherapie bei Oligo-/Anurie und klinischen Zeichen einer Dehydratation effektiv gesteuert werden. Es ist festzuhalten, dass, auch bei vorübergehender Dialysepflichtigkeit, die Malaria keine Dauerschäden an der Niere verursacht – andererseits ein durch aggressive Flüssigkeitszufuhr verursachtes Lungenödem mitunter zu nicht beherrschbarer respiratorischer Insuffizienz führen kann. Die Indikationen zur Akutdialyse sind bei komplizierter Malaria nicht unterschiedlich zu anderen Erkrankungen mit akutem Nierenversagen.

**Lungenfunktionsstörungen:**

Atmung und Kreislauf sollen überwacht werden. Auf die Entwicklung eines Lungenödems ist besonders zu achten. Die Indikation zur Beatmung soll zugunsten eines ausgewogenen Volumenmanagements im Hinblick auf eine ausreichende systemische Perfusion frühzeitig gestellt werden. Für die Wahl des Verfahrens (nicht-invasive vs. invasive Beatmung) gelten die allgemeinen intensivmedizinischen Kriterien.

**Metabolische Azidose:**

Die metabolische Azidose ist meist eine Laktatazidose durch Mikrozirkulationsstörung und Hypovolämie. Andere metabolische Ursachen sind möglich. Unter antiparasitärer Therapie kommt es meist zu einem raschen Ausgleich. Bei Zeichen einer Hypotension soll vorsichtig Flüssigkeit substituiert werden. Eine alkalisierende Therapie soll nur ausnahmsweise erfolgen, wenn trotz Korrektur einer

Hypovolämie und einer Hypoxämie der arterielle pH unter 7,2 abfällt. Cave: Natriumbikarbonat-Gaben können zu einem Anstieg des intrazerebralen pH und zu einem intrakraniellen Druckanstieg führen.

#### **Herz- und Kreislaufstörungen:**

Initial sind tägliche EKG-Kontrollen empfohlen, um Rhythmusstörungen oder Medikamenten- bedingte QTc-Zeit-Veränderungen zu erfassen und entsprechend therapieren zu können.

Bei Schock-Symptomatik (DD: Dehydration, seltener Blutverlust bei gastrointestinaler Blutung oder Milzruptur, Sepsis u.a) sowie komplexem klinischen Verlauf ist ein invasives Kreislaufmonitoring notwendig. Zusätzlich sind die bettseitige transthorakale Echokardiographie und die Sonographie der Vena cava einfach durchzuführende Maßnahmen zur Steuerung der Volumen- und Katecholamintherapie. An das gleichzeitige Vorliegen einer bakteriellen Sepsis sollte gedacht und je nach klinischem Zustandsbild eine empirische intravenöse antibiotische Therapie erwogen werden. Diese sollte laufend reevaluiert werden, um bei Stabilisierung des klinischen Zustandsbildes und Ausschluss einer bakteriellen Ko-Infektion die antibakterielle Therapie wieder fokussieren oder beenden zu können.

## **5. Verlaufskontrolle nach Entlassung**

Die Patienten sollen darüber informiert werden, dass bei allen Malariaformen Wochen bis Monate nach abgeschlossener Behandlung Rückfälle auftreten können und dass bei erneutem Fieber eine umgehende Wiedervorstellung erforderlich ist.

Bei Malaria tertiana können (mitunter trotz der Behandlung mit Primaquin) Spätrezidive nach Monaten bis zu mehreren Jahren auftreten.

Auch bei unkomplizierter Malaria tropica kann es in den Wochen nach Therapie zu einem Hb-Abfall von 1-2 g/dl kommen, sodass abhängig vom Hb nach Therapie und Komorbiditäten Verlaufskontrollen indiziert sein können. Der durch die Malaria verursachte Abfall des Hb ist normalerweise bis zum Tag 28 ausgeglichen.

### **5.1. Post-Artemisinin-Hämolyse**

Im Anschluss an eine Artemisinin-Therapie kann es mit zeitlicher Verzögerung zu Hämolyse-Episoden kommen. Diese treten bevorzugt im Zeitraum von 7-14 Tagen nach Therapiebeginn auf. Daher sind für diesen Zeitraum klinische und laborchemische Kontrollen insbesondere des Blutbildes und bei Bedarf der Hämolyseparameter vorzusehen. Diese Post-Artemisinin-Hämolyse tritt vor allem bei initial hohen Parasitämien auf und ist vermutlich mit einem spezifischen Pathomechanismus verbunden, bei dem es zu einer in einem kurzen Zeitraum stattfindenden Hämolyse von zuvor parasitierten Erythrozyten kommt, die durch die Wirkung des Artemisinins und den Mechanismus des Pitting in der Milz von Parasiten befreit wurden. Bisher ist keine spezifische Therapie des Post-Artemisinin-Hämolyse-Syndroms beschrieben, so dass ggf. eine Substitution von Erythrozytenkonzentraten nach üblichen Kriterien und engmaschige Kontrollen zu empfehlen ist, bis es zu einem Sistieren der zum Teil prolongierten Hämolyse kommt.

## 6. Verfahren der Konsensbildung

### Ziele der Leitlinie, Adressaten (Anwenderzielgruppe)

Ziel der Leitlinie ist es, die Diagnostik und Therapie von Patienten mit Malaria in Deutschland zu verbessern. Diese Leitlinie ist gedacht für Ärzte, die Patienten mit Malaria betreuen. Die Empfehlungen sind vorrangig für in der Klinik tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise den im allgemeinmedizinischen oder internistischen Bereich niedergelassenen Ärzten hilfreich sein.

### Zusammensetzung der Leitliniengruppe

Zwischen Anmeldung und tatsächlicher Überarbeitung der Leitlinie kam es zu einer neuen Zusammensetzung des Leitlinienausschusses. Entgegen der in der Anmeldung geplanten Beteiligung weiterer Fachgesellschaften erfolgte die Überarbeitung, wie bei den vorhergehenden Versionen, ausschließlich durch die Federführende Deutsche Gesellschaft für Tropenmedizin, Reisemedizin und Globale Gesundheit e.V. Eine Einbindung weiterer Fachgesellschaften soll in der nächsten Überarbeitung erfolgen.

Die Leitlinie wurde dem Vorstand der DTG (Carsten Köhler, Torsten Feldt, Sabine Belard, Sophie Schneitler, Bernhard Fleischer) vorgelegt und genehmigt.

Mitglieder sind: Michael **Ramharter**, Hamburg (Vorsitzender); Benno **Kreuels**, Hamburg (stellvtr. Vorsitzender); Alfred **Bissinger**, Tübingen; Gerhard **Böcken**, Buenos Aires; Gerd **Burchard**, Hamburg; Torsten **Feldt**, Düsseldorf; Martin **Grobusch**, Amsterdam; Johannes **Jochum**, Hamburg; Inge **Kroidl**, München; Micha **Löbermann**, Rostock; Thomas **Löscher**, München; Camilla **Rothe**, München; Stefan **Schmiedel**, Hamburg; Sophie **Schneitler**, Homburg; Florian **Steiner**, Tarmstedt; August **Stich**, Würzburg; Marija **Stojkovic**, Heidelberg; Dorothea **Wiemer**, Hamburg. Als externe Berater haben mitgewirkt Sabine Belard, Berlin; Florian Kurth, Berlin, Egbert Tannich, Hamburg; Robin Kobbe, Hamburg und Dominic Wichmann (Hamburg). Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe arbeiteten ehrenamtlich ohne Vergütung.

Offenlegung der Interessenkonflikte der Mitglieder des Arbeitsausschusses: Alle beteiligten Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in dieser Leitlinie eine Rolle spielen. Die Interessenkonflikte wurden anhand des aktuell gültigen Formblatts der AWMF dargelegt und liegen dem Koordinator vor. Die angegebenen Interessen wurden von der Gruppe gesichtet und bewertet und es wurden keine Interessen festgestellt die eine Konsequenz erforderlich gemacht hätten. In einem Fall wurde die Relevanz einer Tätigkeit als Berater für Novartis in der Medikamentenentwicklung als gering eingestuft (keine in dieser Leitlinie erwähnten Medikamente betroffen). Eine tabellarische Zusammenfassung wird als Zusatzdokument publiziert. Die Erstellung der Leitlinie erfolgte ohne Finanzierung.

### Methodisches Konzept

Entsprechend dem Drei-Stufen-Konzept der Leitlinienentwicklung der AWMF ist die vorliegende Leitlinie als S1 einzustufen (Eine repräsentativ zusammengesetzte Expertengruppe der Fachgesellschaft erarbeitet im informellen Konsens eine Empfehlung, die final vom Vorstand der Fachgesellschaft und der ggf. weiteren beteiligten Organisationen verabschiedet wird). Eine Höherstufung ist nicht möglich. Aus den unten genannten Gründen ist eine S3-Leitlinie mit den Elementen Evidenz-basierte Medizin, Entscheidungsanalyse, Outcome-Analyse in der Tropenmedizin gegenwärtig nicht zu leisten.

Eine systematische Evidenzrecherche zur Therapie der Malaria ist aus folgenden Gründen problematisch:

- Die meisten Studien wurden in Endemiegebieten in Afrika oder Asien durchgeführt und nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragbar.

- Die meisten Therapiestudien sind darüber hinaus nicht an Erwachsenen, sondern an Kindern durchgeführt worden.
- Zu vielen Fragestellungen gibt es keine oder nur wenige gute, kontrollierten Studien (Beispiel: Einsatz von Nierenersatzverfahren bei Malaria mit Niereninsuffizienz).
- Die Eigenschaften des Erregers (insbesondere *P. falciparum*) hinsichtlich Resistenz, Virulenz können sich über die Zeit unterschiedlich in verschiedenen geographischen Regionen verändern. Deshalb ist es schwierig, Methoden zur Interpretation und Bewertung der Evidenzstärke anzugeben. Empfehlungsstärken werden im Text nur mit „soll“ und „kann“ unterschieden.

### **Methodik der Literaturrecherche und Bewertung der Literatur**

Es erfolgte eine umfassende Literatursuche in Medline und im Cochrane-Register. Es gab keine Sprachbegrenzung. Es wurde kein Zeitraum für die Publikationen festgelegt.

### **Empfehlungen aus folgenden internationalen Leitlinien wurden berücksichtigt:**

- **Europa:** Askling HH, Bruneel F, Burchard G, Castelli F, Chiodini PL, Grobusch MP, Lopez- Vélez R, Paul M, Petersen E, Popescu C, Ramharter M, Schlagenhaut P; European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases Study Group on Clinical Parasitology. Management of imported malaria in Europe. *Malar J.* 2012 Sep 17;11:328 [www.malariajournal.com/content/11/1/328](http://www.malariajournal.com/content/11/1/328)
- **USA:** Centers for Disease Control: Guidelines for Treatment of Malaria in the US: [www.cdc.gov/malaria/diagnosis\\_treatment/treatment.html](http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/treatment.html)
- **England:** Laloo DG, Shingadia D, Bell DJ, Beeching NJ, Whitty CJ, Chiodini PL; PHE Advisory Committee on Malaria Prevention in UK Travellers. UK malaria treatment guidelines 2016. *J Infect.* 2016;72:635-49
- **Spanien:** Muñoz J et al. Diagnostico y tratamiento de la malaria importada en Espana: recomendaciones del Grupo de Trabajo de Malaria de la Sociedad Espanola de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014 Mar 20.
- **WHO:** Guidelines for the treatment of malaria, 3rd edition. 2015: Geneva, Switzerland. ISBN-13: 978-92-4-154912-7

### **Folgende Cochrane-Analysen wurden als zumindest teilweise relevant auch für diese Leitlinie betrachtet und berücksichtigt:**

- Lesi AFE, Meremikwu MM. High first dose quinine regimen for treating severe malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 3. Art. No.: CD003341.
- Omari AAA, Gamble CL, Garner P. Artemether-lumefantrine (six-dose regimen) for treating uncomplicated falciparum malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No.: CD005564
- Galappaththy GNL, Omari AAA, Tharyan P. Primaquine for preventing relapses in people with Plasmodium vivax malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004389.
- Okoromah CA, Afolabi BB, Wall EC. Mannitol and other osmotic diuretics as adjuncts for treating cerebral malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Apr 13;(4):CD004615.
- Sinclair D, Donegan S, Isba R, Laloo DG. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Jun 13;6:CD005967.
- Meremikwu MM, Odigwe CC, Akudo Nwagbara B, Udoh EE. Antipyretic measures for treating fever in malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD002151.
- Zani B, Gathu M, Donegan S, Olliaro PL, Sinclair D. Dihydroartemisinin-piperazine for treating uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jan 20;1:CD010927

- Blanshard A, Hine P. Atovaquone-proguanil for treating uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 1. Art. No.: CD004529. DOI: 10.1002/14651858.CD004529.pub3.
- Milligan R, Daher A, Villanueva G, Bergman H, Graves PM. Primaquine alternative dosing schedules for preventing malaria relapse in people with *Plasmodium vivax*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD012656.
- Gogtay N, Kannan S, Thatte UM, Olliaro PL, Sinclair D. Artemisinin-based combination therapy for treating uncomplicated *Plasmodium vivax* malaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD008492.
- B elard S, Ramharter M, Kurth F. Paediatric formulations of artemisinin-based combination therapies for treating uncomplicated malaria in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 12. Art. No.: CD009568.

## **Grundlage der Empfehlungen**

Die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen Maßnahmen zur Diagnostik und Therapie einer Malaria werden im Folgenden kurz begründet.

### **Importierte Malaria bei Reisenden und Immigranten**

Retrospektive Studien zur importierten Malaria wurden berücksichtigt, hierbei handelt es sich im Wesentlichen um Auswertungen einzelner Zentren mit den entsprechenden Limitierungen (Froude 1992, Moore 1994, Raglio 1994, Newton 1994, Jelinek 1994, Swenson 1995, Alfandari 1996, Hansmann 1997, Kain 1998, Elawad 1998, Matteelli 1999, Lopez-Velez 1999, Kociecka 2000, Robinson 2001, Kockaerts 2001, Ranque 2005, Vicas 2005, Baas 2006, Gjorup 2007, Spinozzola 2007, Mascarello 2008, Schwake 2008, Guedes 2010, Antinori 2011, Bouchaud 2012, Ramírez-Olivencia 2012, Checkley 2012, Lamblin 2012, Siikamäki 2013, Yombi 2013, Lüthi 2014). Fallserien speziell zu schwerer Malaria – mit den gleichen Limitationen - wurden ebenfalls berücksichtigt (Calleri 1998, Losert 2000, Bruneel 2003, 2010, Santos 2012, Marks 2013, McCarthy 2015).

Ebenso berücksichtigt wurde ein systematisches Review der Literatur zur importierten Malaria (Mischlinger 2020).

### **Diagnostik der Malaria (Erregernachweis)**

Die sog. Malariaschnell-Tests (rapid diagnostic tests = RDT) basieren auf dem Nachweis von Antigenen, die aus den Plasmodien freigesetzt werden, mit Hilfe monoklonaler Antikörper, die in Teststreifen integriert sind. Zurzeit kommen zum Einsatz: spezifisch für *P. falciparum* das "histidine rich protein II" und eine *P. falciparum* Laktatdehydrogenase, für alle humanpathogenen Plasmodien gemeinsam eine Plasmodien- Laktatdehydrogenase und Aldolase-Enzyme. Es wird auf die entsprechende Internetseite der WHO verwiesen: <https://www.who.int/malaria/areas/diagnosis/rapid-diagnostic-tests/en/> Sensitivität und Spezifität der RDT sind bei der Malaria tropica den mikroskopischen Erregernachweisen vergleichbar (Houzé 2013). Wegen der Möglichkeit falsch-negativer Befunde, bei niedrigen und auch bei extrem hohen Parasitämien, sollte in Deutschland die mikroskopische Diagnostik (oder die PCR) aber der Standard bleiben (Bailey 2013), zumal die Bestimmung der Parasitämie für die Therapieentscheidung erforderlich ist. Die Empfehlung in dieser Leitlinie, einen RDT einzusetzen, wenn eine mikroskopische Diagnostik zeitnah nicht zur Verfügung steht (es sei denn, es liegen sog. danger signs vor, s.o.), beruht auf publizierten Erfahrungen insbesondere aus der Schweiz (Rossi 2012).

### **Therapiesetting ambulant vs. stationär**

In dieser Leitlinie wird weiterhin empfohlen, Patienten mit unkomplizierte Malaria tropica stationär zu behandeln. Dies beruht auf dem Risiko der raschen klinischen Verschlechterung auch nach Therapiebeginn. In Einzelfällen kann nach sorgfältiger Abwägung durch erfahrene Ärzte eine ambulante Therapie angemessen sein (Sharma 2016). Für die anderen Formen der Malaria ist eine ambulante Therapie meist angemessen, jedoch sollte auch hier eine engmaschige Überwachung durchgeführt werden (Joste 2021).

### **Antiparasitäre Therapie der unkomplizierten Malaria tropica**

Mefloquin wird nicht mehr zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica empfohlen. Grund dafür ist, dass neue Kontraindikationen und geänderte Warnhinweise zu schwerwiegenden Nebenwirkungen vorliegen (siehe: [www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm362227.htm](http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm362227.htm))

Vergleichende Studien mit Atovaquon/Proguanil, Artemether/Lumefantrin und Dihydroartemisinin /Piperaquin an nicht-immunen Reisenden liegen nicht vor. Die Studien zu den einzelnen Medikamenten sprechen dafür, dass hinsichtlich der Wirksamkeit aus den Haupttransmissionsgebieten keine signifikanten Unterschiede vorhanden sind, wenngleich ACTs einen deutlich rascheren Wirkungseintritt haben. In einer unkontrollierten Beobachtungsstudie wurde kein Unterschied zwischen Atovaquon/Proguanil und Artemether/Lumefantrin gesehen (Bouchaud 2012). Resistenzen sind bei ACTs derzeit vor allem auf Südostasien beschränkt, wenngleich molekulare Marker eine beginnende Ausbreitung nach Afrika nahelegen.

Für Atovaquon/Proguanil liegen eine Reihe von Studien aus tropischen / subtropischen Regionen vor (z.B. Carrasquilla 2012). Studien an nicht-immunen Reisenden sind seltener (Bouchaud 2000, Malvy 2002, Marra 2003). In einer unkontrollierten Anwendungsstudie mit 553 Patienten aus Frankreich (88% der Patienten geboren in Afrika) waren Übelkeit und Erbrechen die häufigsten Nebenwirkungen (Cordel 2013).

Für Artemether/Lumefantrin liegen ebenfalls eine Vielzahl von Studien aus tropischen / subtropischen Regionen vor, zusammengefasst in Metaanalysen und Zusammenfassungen (Visser 2014) – die Studien werden hier nicht im Einzelnen aufgeführt. Studien an nicht-immunen Reisenden wurden publiziert: retrospektiv vergleichend (Hitani 2006), randomisiert open-label (Hatz 2008), ein älterer Vergleich randomisiert und doppel-blind gegen Halofantrin (van Agtmael 1999).

Zu Dihydroartemisinin/Piperaquin (Euartesim<sup>®</sup>) liegen ebenfalls Studien vor aus Endemiegebieten, die hier nicht im Einzelnen aufgeführt werden, zusammengefasst in einer Metaanalyse (Naing 2013).

### **Antiparasitäre Therapie der Malaria tertiana und quartana und der Knowlesi-Malaria**

Chloroquin-resistente *Plasmodium vivax*-Isolate sind in den letzten Jahren weltweit beschrieben worden, vor allem in Papua-Neuguinea, in Indonesien, Ozeanien, aber auch aus SO-Asien, Indien, Teilen Afrikas und Südamerikas (Price 2014). Daher wird in dieser Leitlinie empfohlen, jede Malaria tertiana mit Artemether/Lumefantrin, Dihydroartemisinin/Piperaquin oder Atovaquone/Proguanil zu behandeln, aus folgenden Gründen: (a) mit weiterer Ausbreitung von Chloroquin-Resistenzen ist zu rechnen, (b) die Differenzierung einer Malaria tertiana von einer Malaria tropica ist selten unsicher, (c) man muss immer mit Doppelinfektionen rechnen. Artemether/Lumefantrin, Dihydroartemisinin/Piperaquin und Atovaquon/Proguanil sind in Deutschland allerdings nur zur Behandlung der Malaria tropica zugelassen (Off-Label-Use).

Chloroquin-Resistenzen sind bei Malaria quartana zwar nur in Einzelfällen beschrieben, dennoch wird in dieser Leitlinie (im Gegensatz zu früheren Fassungen) eine Therapie der Malaria Quartana mit Atovaquon/Proguanil oder Dihydroartemisinin/Piperaquin empfohlen. Von einer Therapie mit Artemether/Lumefantrin wird aufgrund der kürzeren Halbwertszeit des Präparats vor dem Hintergrund der längeren Blutschizogonie von *P. malariae* und Berichten über eine Parasitenpersistenz nach Artemether/Lumefantrin (Betson 2014) abgeraten. In Einzelfällen ist weiter die Therapie mit Chloroquin oder Hydroxychloroquin möglich.

Die Empfehlungen zur Therapie der Knowlesi-Malaria beruhen auf Fallserien und einer prospektiven klinischen Studie (Barber 2013, Grigg 2016).

### **Antiparasitäre Therapie der komplizierten Malaria**

Die Definition der „komplizierten Malaria“ orientiert sich an den WHO-Kriterien. Kriterium für eine komplizierte Malaria ist auch eine alleinige Hyperparasitämie (also ohne sonstige Organmanifestationen). Die Definitionen einer Hyperparasitämie sind allerdings nicht einheitlich: die WHO hat 2% festgelegt, die US-Leitlinie 5%, die spanische Leitlinie 2,5%. In einer früheren Fassung dieser Leitlinie wurde die Grenze von 2% übernommen, dann aber wieder auf 5% hochgesetzt. Die Begründung liegt in der Erfahrung der Leitlinienmitglieder, dass Patienten mit 2-4% Parasitämie häufig nicht intensivpflichtig sind.

In zwei kontrollierten Multicenter-Studien in Asien („Sequamat-Studie“, (Dondorp 2005) und Afrika („Aquamat-Studie“, (Dondorp 2010) zeigte Artesunat Vorteile gegenüber dem Chinin (Letalität 15% vs. 22% bzw. 8,5% vs. 10,9%), besonders bei hohen Parasitämien. Dementsprechend wird iv Artesunat von der WHO als Medikament erster Wahl für die Therapie der komplizierten Malaria in den Tropen angesehen. Eine Cochrane Analyse unterstützt diese Auffassung (Sinclair 2011). Dementsprechend wird jetzt allgemein (z.B. in o.g. Leitlinien) Artesunat als Mittel der ersten Wahl angesehen, auch in dieser Leitlinie. Kontrolluntersuchungen des Blutbildes nach 2 und nach 4 Wochen zum Ausschluss einer Hämolyse werden empfohlen, da eine solche Hämolyse inzwischen in einer Vielzahl von Fällen beobachtet wurde (Plewes 2015).

In einer kleinen kontrollierten Studie wurde die Kombination von Artesunat+Chinin gegen Artesunat allein verglichen (Newton 2001), es zeigte sich kein Vorteil der Kombinationstherapie. Ansonsten

liegen zur Kombination von Artesunat und Chinin nur einzelne Fallberichte vor. Diese Therapie wird daher nicht empfohlen (Na-Banchang 2000, Richter 2009, Bartoloni 2010).

Im Gegensatz zur WHO wird in dieser Leitlinie auch bei Kindern <20 kg KG eine Dosierung von 2,4 mg/kg für Artesunate empfohlen. Dies basiert auf einer neuen pharmakokinetischen Modellierung (Kitabi 2021) und entspricht der „expanded access“ Zulassung der FDA: ([https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/213036s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213036s000lbl.pdf)).

### **Therapie der Malaria bei Schwangeren**

Erstes Trimester: In den meisten Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit von Malariamedikamenten wurden Frauen im ersten Trimester ausgeschlossen, man ist daher auf Beobachtungsstudien angewiesen. Es liegen einige Studien vor, die keine erhöhte Missbildungsrate unter Artemether/Lumefantrin und Artesunat zeigten (McGready 2001, Deen 2001, Adam 2009, Piola 2010, Manyando 2010, McGready 2012). Insgesamt wird die Datenlage aber als nicht ausreichend betrachtet. Für Dihydroartemisinin/Piperaquin und Atovaquon/Proguanil liegen nicht genügend Daten vor. Die WHO, die europäischen und die aktuellen englischen Leitlinien empfehlen daher für die unkomplizierte Malaria tropica im ersten Trimester weiterhin Chinin + Clindamycin – diesen Empfehlungen wird in dieser Leitlinie gefolgt. Die schwere, komplizierte Malaria tropica ist im ersten Trimester mit einer hohen Letalität und einer hohen Rate von Aborten assoziiert. In den aktuellen englischen Empfehlungen wird daher Artesunat wegen der guten Wirksamkeit empfohlen. In einer aktuellen Beobachtungsstudie wurde gesehen, dass Artemisinine nicht mit einer erhöhten Missbildungsrate assoziiert sind (Moore 2016). Dementsprechend empfehlen auch die Leitlinien der WHO und des CDC eine Therapie mit Artesunat im ersten Trimester. Dem schließen wir uns in dieser Leitlinie an. Die Kombination mit Clindamycin wird aufgrund der guten Datenlage zur Sicherheit von Clindamycin in der Schwangerschaft und einer randomisierten Studie zur Therapie der unkomplizierten Malaria tropica mit Artesunat/Clindamycin (Ramharter 2005) bei der eine gute Wirksamkeit gezeigt werden konnte.

Zweites und drittes Trimester: Hier ist die Datenlage hinsichtlich der Sicherheit von Artemether/Lumefantrin und Dihydroartemisinin/Piperaquin deutlich besser. Es wird auf entsprechende Reviews und Studien verwiesen (McGready 2011, Manyando 2012, Takem 2013, Visser 2014, PREGACT 2016). Dementsprechend wird für die unkomplizierte Malaria Artemether/Lumefantrin oder Dihydroartemisinin/Piperaquin und für die schwere Malaria tropica Artesunat und anschließend Artemether/Lumefantrin oder Dihydroartemisinin/Piperaquin empfohlen. Sollte bei schwerer Malaria nur Chinin verfügbar sein und kein Artesunat, ist es gerechtfertigt, Chinin zu geben.

### **Supportive Therapie der komplizierten Malaria**

Die meisten Studien zur supportiven Therapie der komplizierten Malaria wurden an Kindern in Afrika durchgeführt. Die Befunde können somit nicht ohne Weiteres auf nicht-immune Reisende übertragen werden. Man kann die schwere Malaria als eine Sonderform einer Sepsis auffassen. Eine entscheidende Besonderheit ist aber pathophysiologisch die Schädigung des Endothels, die insbesondere auf die Sequestrierung parasitierter Erythrozyten zurückzuführen ist. Daher können intensivmedizinische Studien an Patienten mit Sepsis nur bedingt auf Patienten mit Malaria übertragen werden.

#### *Fiebersenkung*

Die Gabe von Antipyretika wird generell kontrovers beurteilt. Bei Malaria wurde in einer Studie eine verlängerte Parasitenclearance mit Paracetamol gezeigt (Brandts 1997), dieses wurde in einer Metaanalyse nicht bestätigt (Meremikwu 2012). Ibuprofen ist ebenfalls wirksam (Krishna 1995), potenziell aber lebertoxisch und kann ebenfalls die Parasitenclearance verzögern (Krudsood 2010). Zudem zeigte eine Studie aus dem Jahr 2018 (Plewes 2018) einen möglichen nephroprotektiven Effekt von Paracetamol bei schwerer Malaria, diese Ergebnisse sollten allerdings durch größere Untersuchungen bestätigt werden.

### *Glukose-Stoffwechsel*

Die Empfehlung zur Gabe von Glukose bei Hypoglykämie ist evident. Eine Hypoglykämie tritt häufiger bei Therapie mit Chinin auf. Ursache ist eine Chinin-induzierte Hyperinsulinämie. Allerdings besteht keine Korrelation zwischen Chinin-Dosis und Ausmaß der Hypoglykämie

### *Thrombozytopenie*

Patienten mit Malaria tropica haben sehr häufig Thrombozytopenien. Diese sind i. Allg. nicht Ausdruck einer Verbrauchskoagulopathie, sondern möglicherweise durch immunvermittelte Lyse und erhöhte Aggregation sowie durch eine supprimierte Thrombozytogenese hervorgerufen. Die Adhärenz parasitierter Erythrozyten an das Endothel führt zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems, erkennbar z.B. an vermehrter Bildung von Thrombin-Antithrombin-Komplexen. Eine Verbrauchskoagulopathie tritt aber nur sehr selten auf. Die Empfehlung, nicht zu heparinisieren, beruht auf älteren Studien (Hemmer 1991).

### *Zerebrale Malaria*

Bei Koma sind die auch sonst üblichen Maßnahmen wie Lagerung und evtl. Beatmung indiziert. Wichtig ist ein aktives Glucose-Management um Hypo- und Hyperglykämien zu vermeiden. In zwei kontrollierten Studien wurde nachgewiesen, dass Kortikosteroide eher nachteilig sind (Warrell 1982, Hoffman 1988). Mannitol sollte nicht gegeben werden, da hiermit die Komadauer verlängert und die Prognose verschlechtert werden (s.o., Cochrane-Analysen). Messungen des intrakraniellen Druckes wurden nur in kleinen Studien an Kindern durchgeführt. Es kann hier keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden. Zusammenfassend werden daher bei Zeichen des Hirndrucks die in der neurologischen Intensivmedizin üblichen Maßnahmen empfohlen.

### *Nierenversagen und Flüssigkeitsmanagement*

Zur Therapie des Nierenversagens bei Malaria gibt es kaum kontrollierte Studien (Lumlertgul 1989). Von der Gabe von Dopamin wird abgeraten, Dopamin wird i.Allg. nur noch zur Inotropiesteigerung bei akuter Herzinsuffizienz eingesetzt, und verursacht als wesentliche Nebenwirkung Arrhythmien (weshalb die Kombination mit Chinin problematisch sein könnte). Die Empfehlungen zur Therapie des Nierenversagens bei der Malaria richten sich daher nach den sonst üblichen Empfehlungen in der Nephrologie.

Evidenz-basierte Daten zum Flüssigkeitsmanagement bei der Malaria des nicht-immunen Reisenden (mit der Möglichkeit intensivmedizinischer Betreuung) liegen nicht vor. Die Leitlinien zum Flüssigkeitsmanagement bei der Sepsis können nicht auf die Malaria übertragen werden. Bei der Malaria kann eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr rasch die Entwicklung eines Lungenödems auslösen (s.u.). Das intravaskuläre Volumen sollte daher hoch genug sein, um eine ausreichende systemische Perfusion zu gewährleisten, aber andererseits muss eine Überwässerung unbedingt vermieden werden. Ein kardiovaskuläres und volumetrisches Monitoring kann erforderlich sein (Hodgson 2016). Die Flüssigkeitszufuhr sollte daher restriktiver sein als die Empfehlungen der Surviving Sepsis Campaign (Dellinger 2013). Die Empfehlung, die Artesunat-Dosis bei Niereninsuffizienz bzw. bei Hämodialyse nicht zu reduzieren, entspricht den Angaben in der Literatur (White 2014).

### *Elektrolytstörungen*

Hyponatriämie wird bei einer Malaria häufig gesehen. Die Pathophysiologie ist meist unklar. Die Häufigkeit und Bedeutung eines SIADH bei der Malaria sind nicht geklärt. Die Empfehlungen zur Behandlung orientieren sich daher an allgemein-internistischen Grundsätzen.

### *Säure-Basen-Haushalt*

Eine Azidose ist ein prognostisch ungünstiges Zeichen (Day 2000). Die Ätiologie ist multifaktoriell (Hypoxie, Niereninsuffizienz, hepatische Dysfunktion). Neben der Laktatazidose können andere metabolische Ursachen vorliegen. Insofern beruhen die Empfehlungen auf den allgemeinen

Grundsätzen der Therapie mit antiparasitärer Medikation, Sauerstoffgabe, Flüssigkeitszufuhr und Elektrolytausgleich - soweit erforderlich.

#### *Pulmonale Beteiligung*

Als relativ häufige Komplikation einer Malaria tropica können ein Lungenödem oder ein ARDS auftreten. Das Lungenödem ist weniger Folge eines kardialen Versagens, sondern ein „high permeability edema“ als Folge der mikrovaskulären Dysfunktion – erkennbar daran, dass Messungen des pulmonalen Venenverschlussdrucks (PCWP, pulmonary capillary wedge pressure) und des pulmonalen Gefäßwiderstandes gleiche Werte bei Malaria-Patienten mit und ohne Lungenödem ergaben. Eine übermäßige Flüssigkeitszufuhr kann die Entwicklung eines Lungenödems fördern oder auslösen (Hanson 2013). Die Empfehlungen zur Beatmung richten sich nach den sonst üblichen Empfehlungen in der Intensivmedizin. Zu beachten ist, dass bakterielle Pneumonien als Komplikation auftreten können.

#### *Herzbeteiligung und Kreislaufstörungen*

Rhythmusstörungen können auftreten, sind aber im Allgemeinen nicht therapie-bedürftig. Daraus folgt als Empfehlung, dass EKG-Ableitungen durchgeführt werden sollten (mit Messung des QTc-Intervalls). Bei Auftreten von Veränderungen ist immer an eine Medikamenten-Nebenwirkung zu denken (White 2007). Kardiale Marker können erhöht sein, müssen aber nicht regelhaft bestimmt werden, da akute Herzinsuffizienzen im Rahmen einer Malaria sehr selten sind.

#### *Unnütze Therapie*

Hinsichtlich der Blutaustauschtransfusion liegt eine Metaanalyse vor, die keinen Effekt belegen konnte (Tan 2013). Aufgrund der unzureichenden Evidenz, der potenziellen Gefahren einer Austauschtransfusion und wegen der schnellen Parasitenclearance unter Artesunat wird diese in dieser Leitlinie nicht empfohlen.

#### **Finanzierung**

Die DTG ist ein gemeinnütziger Verein, der sich aus Mitgliedsbeiträgen finanziert.

Erstellungs- und Überprüfungsdaten Überarbeitung: 2/2021 Überprüfung: geplant Frühjahr 2023

## 7. Literatur

Adam I et al. Safety of artemisinin during early pregnancy, assessed in 62 Sudanese women. *Ann Trop Med Parasitol.* 2009; 103(3) 205-10

Alfandari S et al. Imported malaria: presentation and outcome of 111 cases. *Clin Microbiol Infect* 1996, 2:86-90

Alving AS et al. Potentiation of the curative action of primaquine in vivax malaria by quinine and chloroquine. *J Lab Clin Sci* 1955, 46:301-306

Antinori S et al. Diagnosis and therapy for hospitalized imported malaria in adults in Italy. *J Travel Med.* 2011;18(6):379-85

Baas MJ et al. Patterns of imported malaria at the academic medical center, Amsterdam, the Netherlands. *J Travel Med* 2006, 13:2-7

Bailey JW et al. Guideline: the laboratory diagnosis of malaria. *Br J Haematol* 2013, 163:573-580

Barber BE et al. A prospective comparative study of knowlesi, falciparum, and vivax malaria in Sabah, Malaysia: high proportion with severe disease from Plasmodium knowlesi and Plasmodium vivax but no mortality with early referral and artesunate therapy. *Clin Infect Dis.* 2013;56(3):383-97

Bartoloni A et al. Combined intravenous treatment with Artesunate and quinine for severe malaria in Italy. *Am J Trop Med Hyg.* 2011, 83(2):274-6.

Betson M, et al. Detection of persistent Plasmodium spp. infections in Ugandan children after artemether-lumefantrine treatment. *Parasitology.* 2014 May 16:1-11

Bouchaud O et al. Atovaquone plus proguanil versus halofantrine for the treatment of imported acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria in non-immune adults: a randomized comparative trial. *Am J Trop Med Hyg* 2000, 63(5-6) 274-9.

Bouchaud O et al. Therapy of uncomplicated falciparum malaria in Europe: MALTHER - a prospective observational multicentre study. *Malar J.* 2012 ;11:212.

Brandts CH et al. Effect of paracetamol on parasite clearance time in Plasmodium falciparum malaria. *Lancet* 1997, 350(9079): 704-9.

Bruneel F et al. The clinical spectrum of severe imported falciparum malaria in the intensive care unit: report of 188 cases in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167(5) 684-9.

Bruneel F et al. Severe imported falciparum malaria: a cohort study in 400 critically ill adults. *PLoS One* 2010, 5(10):e13236.

Calleri G et al. Severe and complicated Falciparum malaria in Italian travelers. *J Travel Med* 1998, 5(1):39- 41.

Carrasquilla G et al. Randomized, prospective, three-arm study to confirm the auditory safety and efficacy of artemether-lumefantrine in Colombian patients with uncomplicated Plasmodium falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2012 Jan;86(1):75-83

Checkley AM et al. Risk factors for mortality from imported falciparum malaria in the United Kingdom over 20 years: an observational study. *BMJ*. 2012 Mar 27;344:e2116

Cordel H et al.: Atovaquone-proguanil in the treatment of imported uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: a prospective observational study of 553 cases. *Malaria J* 2013, 12: 399.

Day NP et al. The pathophysiologic and prognostic significance of acidosis in severe adult malaria. *Crit Care Med* 2000, 28(6): 1833-40.

Deen JL, et al. The safety of the combination artesunate and pyrimethamine-sulfadoxine given during pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001; 95(4): 424-8

Dellinger RP et al. International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb;39(2):165-228

Demar M Plasmodium falciparum in vivo resistance to quinine: description of two RIII responses in French Guiana. *Am J Trop Med Hyg* 2004, 70(2): 125-7

Dondorp A et al. Artesunate versus quinine for treatment of severe falciparum malaria: a randomised trial. *Lancet*, 2005, 366: 717–725

Dondorp AM et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet*. 2010, 376(9753):1647-57

Elawad BB et al. Retrospective study of malaria cases treated in Newcastle General Hospital between 1990 and 1996. *J Travel Med* 1998, 5:193-7

Froude JRL et al. Imported malaria in the Bronx: review of 51 cases recorded from 1986 to 1991. *Clin Inf Dis* 1992,15:774-80

Gjorup IE et al. Laboratory indicators of the diagnosis and course of imported malaria. *Scand J Infect Dis*. 2007, 39(8):707-13.

Grigg MJ et al. Artesunate-mefloquine versus chloroquine for treatment of uncomplicated Plasmodium knowlesi malaria in Malaysia (ACT KNOW): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb;16(2):180-188.

Guedes S et al. Imported malaria in Finland 1995 to 2008: an overview of surveillance, travel trends, and antimalarial drug sales. *J Travel Med* 2010, 17:400-4.

Hansmann Y et al. Le paludisme d'importation à Strasbourg: une étude épidémiologique, clinique, biologique et thérapeutique. *Trop Med Intern Health* 1997, 10:941-52

Hanson JP et al. Fluid resuscitation of adults with severe falciparum malaria: effects on Acid-base status, renal function, and extravascular lung water. *Crit Care Med*. 2013;41:972-81

Hatz C et al. Treatment of acute uncomplicated falciparum malaria with artemether-lumefantrine in nonimmune populations: a safety, efficacy, and pharmacokinetic study. *Am J Trop Med Hyg*. 2008, 78(2):241-7.

Hemmer CJ et al. Neither heparin nor acetylsalicylic acid influence the clinical course in human Plasmodium falciparum malaria: a prospective randomized study. Am J Trop Med Hyg 1991, 45(5): 608-12.

Hitani et al. Efficacy and safety of atovaquone-proguanil compared with mefloquine in the treatment of nonimmune patients with uncomplicated P. falciparum malaria in Japan. J Infect Chemother 2006, 12:277- 82

Hodgson SH, Angus BJ. Malaria: fluid therapy in severe disease. BMJ Clin Evid. 2016 Jan 22;2016

Hoffman S et al. High-dose dexamethasone in quinine-treated patients with cerebral malaria: a double-blind, placebo-controlled trial. J Infect Dis 1998, 158(2): 325-31.

Houzé S, et al. Performance of Rapid Diagnostic Tests for Imported Malaria in Clinical Practice: Results of a National Multicenter Study. PLoS One. 2013 Sep 30;8(9):e75486.

Jelinek T et al. Malaria in Nonimmune Travelers: A Synopsis of History, Symptoms, and Treatment in 160 Patients. J Travel Med 1994, 1:199-202

Joste V et al. Plasmodium ovale wallikeri and P. ovale curtisi Infections and Diagnostic Approaches to Imported Malaria, France, 2013-2018. Emerg Infect Dis. 2021

Kockaerts Y et al. Imported malaria in the 1990s: a review of 101 patients. Eur J Emerg Med. 2001, 8(4):287-90.

Kociecka W et al. Clinical and parasitological appraisal of patients with imported malaria. Med Sci Monit 2000, 6(2):356-60.

Krishna S et al. Fever in uncomplicated Plasmodium falciparum malaria: randomized double-'blind' comparison of ibuprofen and paracetamol treatment. Trans R Soc Trop Med Hyg 1995, 89(5): 507-9.

Krudsood S et al. Intravenous ibuprofen (IV-ibuprofen) controls fever effectively in adults with acute uncomplicated Plasmodium falciparum malaria but prolongs parasitemia. Am J Trop Med Hyg. 2010, 83(1):51-5.

Lamblin A et al. Le paludisme d'importation a l'hôpital d'instruction des armées Desgenettes de Lyon en 2006-2008 : étude retrospective de 115 cas. Med Sante Trop. 2012 Jan-Mar;22(1):45-9

Lopez-Velez R et al. Clinicoepidemiological study of imported malaria in travelers and immigrants to Madrid. J Travel Med 1999, 6:61-6

Losert H et al. Experiences with severe P. falciparum malaria in the intensive care unit. Intens Care Med 2000, 26:195-201

Lüthi B, Schlagenhauf P. Risk factors associated with malaria deaths in travellers: A literature review. Travel Med Infect Dis. 2015;13(1):48-60

Lumlertgul, D et al. Furosemide and dopamine in malarial acute renal failure. Nephron 1989, 52(1): 40-4.

Kitabi E et al. Effect of Body Weight and Age on the Pharmacokinetics of Dihydroartemisinin: FDA Basis for Dose Determination of Artesunate for Injection in Pediatric Patients with Severe Malaria. *Clin Infect Dis*. 2021 Feb 19:ciab149

Malvy D et al. Experience de l'association atovaquone-proguanil en traitement du paludisme non compliqué à plasmodium falciparum--à propos de 112 cas. *Med Trop* 2002, 62, 229-31

Marra F et al.: Atovaquone-proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. *Ann Pharmacother*. 2003 Sep;37(9):1266-75

Manyando C et al. Safety of artemether-lumefantrine in pregnant women with malaria: results of a prospective cohort study in Zambia. *Malar J*. 2010; 9: 249

Manyando C, et al. A systematic review of the safety and efficacy of artemether-lumefantrine against uncomplicated Plasmodium falciparum malaria during pregnancy. *Malar J*. 2012 May 1;11:141

Marks ME et al. Severe imported falciparum malaria among adults requiring intensive care: a retrospective study at the hospital for tropical diseases, London. *BMC Infect Dis*. 2013 Mar 5;13:118.

Mascarello M et al. Imported malaria in adults and children: epidemiological and clinical characteristics of 380 consecutive cases observed in Verona, Italy. *J Travel Med* 2008, 15:229-36

Matteelli A et al. Epidemiological features and case management practices of imported malaria in northern Italy 1991-1995. *Trop Med Int Health* 1999, 4:653-7

McCarthy AE et al.. Severe malaria in Canada, 2001-2013. *Malar J*. 2015 Apr 11;14:151

McGready R et al. Randomized comparison of quinine-clindamycin versus artesunate in the treatment of falciparum malaria in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2001, 95(6):651-6.

McGready R et al. Artemisinin antimalarials in pregnancy: a prospective treatment study of 539 episodes of multidrug-resistant Plasmodium falciparum. *Clin Infect Dis*. 2001; 33(12): 2009-16

McGready R et al. Parasitological efficacy of antimalarials in the treatment and prevention of falciparum malaria in pregnancy 1998 to 2009: a systematic review. *BJOG*. 2011; 118(2): 123-35

McGready R et al. Adverse effects of falciparum and vivax malaria and the safety of antimalarial treatment in early pregnancy: a population-based study. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(5):388-96

Meremikwu MM et al. Antipyretic measures for treating fever in malaria. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Sep 12;9:CD002151.

Mischlinger J, et al. Imported Malaria in Countries where Malaria Is Not Endemic: a Comparison of Semi-immune and Nonimmune Travelers. *Clin Microbiol Rev*. 2020 Mar 11;33(2):e00104-19.

Moore KA, et al. Safety of artemisinins in first trimester of prospectively followed pregnancies: an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2016 Feb 8

Moore TA et al. Imported malaria in the 1990s. A report of 59 cases from Houston, Tex. *Arch Fam Med*. 1994;3(2):130-6.

Na-Bangchang K et al. Absence of significant pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between artemether and quinoline antimalarials *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2000, 25(3-4):171-8

Naing C, et al. Efficacy and safety of dihydroartemisinin-piperaquine for treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in endemic countries: meta-analysis of randomised controlled studies. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2013;107(2):65-73

Newton JA et al. Malaria in US Marines returning from Somalia. *JAMA.* 1994;272(5):397-9.

Newton PN et al. A comparison of artesunate alone with combined artesunate and quinine in the parenteral treatment of acute falciparum malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg;* 2001, 95:519-23.

Nguah SB et al. Cardiac function in Ghanaian children with severe malaria. *Intensive Care Med.* 2012;38(12):2032-41

Plewes K et al. Severe falciparum malaria treated with artesunate complicated by delayed onset haemolysis and acute kidney injury. *Malar J.* 2015 Jun 18;14:246

Plewes K et al. Acetaminophen as a Renoprotective Adjunctive Treatment in Patients With Severe and Moderately Severe Falciparum Malaria: A Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *Clin Infect Dis.* 2018;67(7):991-999. doi:10.1093/cid/ciy213

PREGACT Study Group, Pekyi D, et al. Four Artemisinin-Based Treatments in African Pregnant Women with Malaria *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):913-27

Price RN et al. Global extent of chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(10):982-91

Raglio A et al. Ten-year Experience with Imported Malaria in Bergamo, Italy. *J Travel Med* 1994, 1:152-5

Ramírez-Olivencia G et al. Paludismo importado en adultos. Perfil clínico, epidemiológico y analítico. *Rev Clin Esp.* 2012 Jan;212(1):1-9.

Ranque S et al. Treatment of imported malaria in adults: a multicentre study in France. *Q J Med* 2005, 98:737-41

Richter J et al. Parenterale Chinin-Artesunat-Kombinationstherapie bei lebensbedrohlicher Malaria. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2009, 134; 187-190.

Richter J et al.: What is the evidence for the existence of *Plasmodium ovale* hypnozoites? *Parasitol Res.* 2010 Nov;107(6):1285-90

Robinson P et al. Imported malaria treated in Melbourne, Australia: epidemiology and clinical features in 246 patients. *J Travel Med* 2001, 8:76-83

Rossi IA et al. Safety of falciparum malaria diagnostic strategy based on rapid diagnostic tests in returning travellers and migrants: a retrospective study. *Malar J.* 2012;11:377

Santos LC et al. Severe imported malaria in an intensive care unit: a review of 59 cases. *Malar J.* 2012 Mar 29;11:96.

Schwake L et al. Early treatment of imported falciparum malaria in the intermediate and intensive care unit setting: an 8-year single-center retrospective study. *Crit Care* 2008, 12:R22

Siikamäki H et al. Imported malaria in Finland 2003-2011: prospective nationwide data with rechecked background information. *Malar J.* 2013 Mar 14;12:93.

Sharma H et al. The selective outpatient treatment of adults with imported falciparum malaria: a prospective cohort study. *QJM.* 2016 Mar;109(3):181-6.

Sinclair D et al. Artesunate versus quinine for treating severe malaria. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Mar 16;(3):CD005967

Spinazzola F et al. Imported malaria at Italy's National Institute for Infectious Diseases Lazzaro Spallanzani, 1984-2003. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007, 26(3):175-9.

Swenson JE et al. Imported malaria. Clinical presentation and examination of symptomatic travelers. *Arch Intern Med* 1995, 155:861-868

Takem EN, D'Alessandro U. Malaria in pregnancy. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013;5(1):e2013010

Tan KR et al. Exchange transfusion for severe malaria: evidence base and literature review. *Clin Infect Dis.* 2013;57:923-8

van Aghtmael M et al. The comparative efficacy and tolerability of CGP 56697 (artemether + lumefantrine) versus halofantrine in the treatment of uncomplicated falciparum malaria in travellers returning from the Tropics to The Netherlands and France. *Int J Antimicrob Agents* 1999, 12(2):159-69.

Vicas AE et al. Imported malaria at an inner-city hospital in the United States. *Am J Med Sci* 2005, 329:6-12 Visser BJ et al.. Malaria: an update on current chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:2219-54

Visser BJ et al. Efficacy and safety of artemisinin combination therapy (ACT) for non-falciparum malaria: a systematic review. *Malar J.* 2014 Nov 26;13:463.

Warrell DAS et al. Dexamethasone proves deleterious in cerebral malaria. A double-blind trial in 100 comatose patients. *N Engl J Med* 1982, 306(6): 313-9.

White NJ. Cardiotoxicity of antimalarial drugs. *Lancet Infect Dis.* 2007;7(8):549-58 White NJ et al. Malaria. *Lancet.* 2014;383(9918):723-35

Yombi JC et al. Imported malaria in a tertiary hospital in Belgium: epidemiological and clinical analysis. *Acta Clin Belg.* 2013;68(2):101-6.

**Versionsnummer: 7.1**

**Erstveröffentlichung: 01/1999**

**Überarbeitung von: 02/2021**

**Nächste Überprüfung geplant: 05/2023**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

**Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online**